

**VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL
UNTER ORALER GABE EINES
SYNTHESEHEMMERS (ALLOPURINOL)
IN ZWEI VERSCHIEDEN ÜBER DEN TAG
VERTEILTEN DOSIERUNGEN**

(Beobachtungen bei dreizehn Versuchspersonen unter konstanter Zufuhr von Purinen mittels einer Kost, welche aus Fertiggerichten mit konstantem Puringehalt und einer modifizierten Formeldiät bestand, bei konstanter Zulage von Purinen - 3 g RNS aus Hefe pro Tag.)

Christian Fritsch

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0064

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Zöllner

VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL UNTER ORALER
GABE EINES SYNTHESEHEMMERS (ALLOPURINOL) IN ZWEI
VERSCHIEDEN ÜBER DEN TAG VERTEILTEN DOSIERUNGEN.

(Beobachtungen bei dreizehn Versuchspersonen unter
konstanter Zufuhr von Purinen mittels einer Kost,
welche aus Fertiggerichten mit konstantem Puringe-
halt und einer modifizierten Formeldiät bestand,
bei konstanter Zulage von Purinen - 3 g RNS aus
Hefe pro Tag.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Fritsch

aus

806 Dachau

Jahr

1975

Berichterstatter: PROFESSOR Dr. N. ZÖLLNER

Dekan: PROFESSOR Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6.4.1976



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	5
I. Beobachtungsgut	5
II. Zeitlicher Ablauf des Versuches	7
III. Versuchsdurchführung	9
1. Gruppeneinteilung	9
2. Dosierung von Allopurinol	11
3. Diät	12
a) Berechnung des Kalorienbedarfs	12
b) Verwendung von industriellen Fertig- gerichten für die Basiskost	15
c) Zusatz einer modifizierten Formeldiät	18
d) Weitere Versuchsbedingungen	24
4. Purinverabreichung	25
a) Höhe der Purinbelastung	25
b) Verwendete Ribonukleinsäure	26
c) Berechnung des Purin-N-Gehaltes	27
5. Blutentnahme	30

	Seite
IV. Bestimmung der Primärparameter	31
1. Harnsäurebestimmung	31
a) Allgemeines	31
b) Prinzip der enzymatischen Bestimmung	31
c) Zur Bestimmung nötige Lösungen	32
d) Durchführung der Harnsäurebestimmung	34
e) Berechnung	37
2. Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff-N	40
a) Allgemeines	40
b) Bestimmung der Kreatininkonzentration im Plasma	40
c) Bestimmung der Harnstoff-N-Konzentration im Plasma	40
V. Hilfsmittel, die zur Versuchsabwicklung benötigt werden	41
1. Für die Harnsäurebestimmung verwendetes Material	41
2. Material für die Allopurinolgabe	42
3. Material für die RNS-Zufuhr	42
4. Für die Diät verwendetes Material	43

	Seite
C. ERGEBNISSE	
I. Verhalten der Harnsäure im Plasma	45
1. Plasmaharnsäurespiegel bei den Versuchspersonen der Gruppe I (n = 7)	45
2. Plasmaharnsäurespiegel bei den Versuchspersonen der Gruppe II (n = 6)	51
3. Vergleich zwischen Gruppe I und Gruppe II	55
4. Verhalten des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$ und der Standardabweichung s	56
II. Verhalten von Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma	58
III. Signifikanzberechnung	65
1. Allgemeines	65
2. Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$	68
a) Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$	68
b) Errechnung der Standardabweichung s	68
c) Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$	69
3. Der t-Test	70
a) Rechengang beim F-Test	70
b) Rechengang zur Ermittlung von t für Vergleiche innerhalb eines identischen Kollektivs (Paarvergleich)	70
c) Rechengang zur Ermittlung von t für Vergleiche von Mittelwerten nicht identischer Gruppen	71

	Seite
IV. Signifikanz der gemessenen Allopurinol- wirkung	73
1. Prüfung der Varianzgleichheit mit dem F-Test	73
a) Gruppe I (n = 7)	73
b) Gruppe II (n = 6)	75
c) Gruppe I (n = 7): Dosierung A Gruppe II (n = 6): Dosierung B	76
d) Gruppe I (n = 7): Dosierung B Gruppe II (n = 6): Dosierung A	77
e) Vergleich der Meßwerte vom 25.1. (16. Versuchstag) und vom 11.2.1972 (33. Versuchstag)	78
3. Prüfung der Signifikanz der Allopurinol- wirkung bei Gruppe II (n=6)	79
a) Vergleich der Meßwerte vom 21.1. (12. Versuchstag) und vom 7.2.1972 (29. Versuchstag)	79
b) Vergleich der Meßwerte vom 24.1. (15. Versuchstag) und vom 9.2.1972 (31. Versuchstag)	80
c) Vergleich der Meßwerte vom 25.1. (16. Versuchstag) und vom 11.2.1972 (33. Versuchstag)	81
4. Prüfung der Signifikanz zwischen Gruppe I (Dosierung A) und Gruppe II (Dosierung B)	82
a) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II vom 21.1.72 (12. Versuchstag)	82
b) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II vom 24.1.1972 (15. Versuchstag)	83
c) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II vom 25.1.1972 (16. Versuchstag)	84

	Seite
5. Prüfung der Signifikanz zwischen Gruppe II (Dosierung A) und Gruppe I (Dosierung B)	85
a) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II vom 7.2.1972 (29. Versuchstag)	85
b) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II vom 9.2.1972 (31. Versuchstag)	86
c) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II vom 11.2.1972 (33. Versuchstag)	87
V. Auswertung der Signifikanzberechnung	88
1. Innerhalb der Gruppen I und II	88
2. Zwischen den Gruppen I und II	89
D. DISKUSSION	90
I. Vorbemerkung	90
1. Genauigkeit der Meßmethode im Vergleich zu rechnerisch ermittelten Extinktionswerten bei bekannten Harnsäurekonzentrationen von 2,0 bis 6,3 mg%	90
2. Geschwindigkeit des Reaktionsablaufs und Dauer der Reaktion (Harnsäure Allantoin) unter Uricaseeinwirkung	92
3. Schlußfolgerung	93
II. Vergleich der Normalwerte der Harnsäure im Plasma unserer Versuchspersonen mit den Normalwerten anderer Gruppen	97

	Seite
III. Vergleich der Mittelwerte der Plasma- harnsäurespiegel verschiedener Arbeits- gruppen mit unserem Kollektiv	98
IV. Vergleiche der Allopurinolwirkung auf den Plasmaharnsäurespiegel mit anderen Gruppen	99
V. Die Diät	100
E. ZUSAMMENFASSUNG	104
F. LITERATURVERZEICHNIS	106

VERZEICHNIS DER TABELLEN

		Seite
Tabelle I	Wichtigste Daten aller Versuchspersonen	6
Tabelle II	Gruppeneinteilung, Grundumsatz, Arbeitsumsatz	10
Tabelle III	Grundumsatz, Arbeitsumsatz und verabreichte Kalorien aller Versuchspersonen	14
Tabelle IV	Wochenspeiseplan der Fertiggerichte	17
Tabelle IVa	Gesamtwochenspeiseplan der Fertigmkost und der Formeldiät	23
Tabelle V	Harnsäurespiegel im Plasma an den Meßtagen (Gruppe I)	49
Tabelle VI	Harnsäurespiegel im Plasma an den Meßtagen (Gruppe II)	53
Tabelle VII	Kreatininspiegel im Plasma an den Meßtagen (Gruppe I)	59
Tabelle VIII	Kreatininspiegel im Plasma an den Meßtagen (Gruppe II)	60
Tabelle IX	Harnstoff-N-Spiegel im Plasma an den Meßtagen (Gruppe I)	62
Tabelle X	Harnstoff-N-Spiegel im Plasma an den Meßtagen (Gruppe II)	63
Tabelle XI	Vergleich der Mittelwerte der Plasmaharnsäurespiegel verschiedener Arbeitsgruppen mit unserem Kollektiv	98

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

		Seite
Abb. I	Verhalten der Harnsäure im Plasma (Gruppe I) mit Einzelwerten	50
Abb. II	Verhalten der Harnsäure im Plasma (Gruppe II) mit Einzelwerten	54
Abb. III	Verhalten der Harnsäure im Plasma (Gruppen I und II)	57
Abb. IV	Verhalten von Kreatinin im Plasma (Gruppen I und II)	61
Abb. V	Verhalten von Harnstoff-N im Plasma (Gruppen I und II)	64
Abb. EI	Vergleich gemessener Extinktions- werte mit errechneten Werten	95
Abb. EII	Reaktionsablauf (Harnsäure Allan- toin) bei verschiedenen Uricasever- dünnungen	96

T H E M A:

"Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel unter oraler Gabe eines Synthesehemmers (Allopurinol) in zwei verschieden über den Tag verteilten Dosierungen.

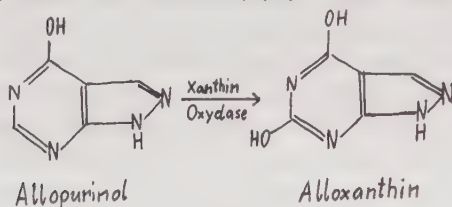
(Beobachtungen bei 13 Versuchspersonen unter konstanter Zufuhr von Purinen mittels einer Kost, welche aus Fertiggerichten mit konstantem Puringehalt und einer modifizierten Formeldiät bestand, bei konstanter Zulage von Purinen - 3 g RNS aus Hefe pro Tag)."

A. EINLEITUNG

Die Behandlung der Hyperurikämie und ihrer klinischen Manifestation, der Gicht, erfolgt heute einerseits mit Medikamenten, welche die Harnsäureausscheidung steigern (Uricosurica), andererseits mit solchen, welche (durch kompetitive Hemmung des entsprechenden Enzyms) die Entstehung der Harnsäure aus ihren Vorstufen unterdrücken, und so zu einer vermehrten Ausscheidung ihrer Vorstufen, der Oxypurine, führen (ELION et al. 1966 (9), ZÖLLNER 1965 (45), ZÖLLNER und SCHATTENKIRCHNER 1967 (47)). In beiden Fällen handelt es sich um die Therapie eines angeborenen, erblichen Stoffwechseldefektes (LÖFFLER und KÖLLER 1955 (25), SCHILLING 1967 (32), SEEGLER et al. 1961 (33), STROHMEYER 1969 (38), ZÖLLNER 1960 (42, 43) und 1965 (45), ZÖLLNER und GRÖBNER 1971 (48) u.v.a.).

Die Behandlung der Gicht muß also eine lebenslange sein (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972 (15), GAMP A. et al. 1966 (11)). Sie wirft somit alle Probleme einer Dauertherapie auf. Hierbei entstehen besondere Schwierigkeiten dadurch, daß eine Unterbrechung der Therapie dem Patienten keine besonderen Beschwerden bereitet. Da auch die Synthesehemmer, wie z.B. das Allopurinol (4-Hydroxypyrazolo-(3, 4-d)-pyrimidin) (HITCHINGS 1966 (21), HONETZ und KOTZAUREK 1967 (22), RUNDLES 1966 (30), RUNDLES et al. 1966 (30), KRUPP M.A. et al. 1973 (24), ZÖLLNER und SCHATTENKIRCHNER 1967 (47) in Klinik und Praxis praktisch stets auf drei Tagesdosen verteilt verabfolgt werden, ergibt eine genauere Anamnese der Einnahmegewohnheiten, daß zahlreiche Patienten, öfter als man vermuten sollte, die zweite oder dritte Tagesmedikation vergessen.

Andererseits ist seit den Veröffentlichungen von ELION et al. 1964 (7) und 1966 (9), ELION 1966 (8) und RUNDLES 1966 (30) bekannt, daß die Wirkung des Allopurinol zum Teil auch durch seinen Metaboliten Alloxanthin erfolgt. Schon nach einmaliger oraler Allopurinolgabe beträgt die Halb-clearance von Alloxanthin aus dem Plasma 28 Stunden. Nach längerer Allopurinoltherapie und einmaliger Gabe radioaktiven Allopurinols wurden nach 72 Stunden noch 40 % Aktivität in Form von Alloxanthin im Urin gemessen (ELION et al. 1966 (9)).



Aus solchen Überlegungen heraus lag die Annahme nahe, daß sich kein entscheidender Unterschied in der Wirkung erwarten lassen sollte, ob man Allopurinol über den Tag verteilt wie bisher allgemein üblich (3 x 100 mg) verabreicht, oder ob es als einmalige, tägliche Gabe von 3 x 100 mg morgens appliziert wird. Dieser für die Dauerbehandlung der Gicht wichtigen Frage wurde nun dadurch nachgegangen, daß das Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel unter den beiden Dosierungsschemata (3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt und 1 x täglich 3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal) beobachtet wurde. Um die stärkeren Schwankungen der Harnsäureplasmaspiegel von Tag zu Tag (vgl. GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972 (15)), welche möglicherweise stärker zu Buche schlagen konnten als der geringe Wirkungsunterschied der beiden Dosierungsschemata, zu eliminieren, verwendeten wir erstmals eine spezielle, purinkonstante Kost, welche aus in-

dustriellen Fertiggerichten mit weitgehend konstantem Purin-N-Gehalt und aus einer zusätzlichen konstanten Zufuhr von Purin in Form von 3 g RNS-täglich und schließlich, zur Auffüllung des Kalorienbedarfs, einen Zusatz von purinfreier Formeldiät zusammengesetzt war.

B. METHODIK

I. Beobachtungsgut

Für den Ernährungsversuch wollten sich ursprünglich dreiundzwanzig gesunde Versuchspersonen (14 männliche und 9 weibliche) zur Verfügung stellen. Vierzehn davon wurden nach den Kriterien der Verlässlichkeit und psychischen Eignung für das Durchstehen eines Ernährungsversuches ausgewählt. Dabei wurde auf möglichst gleichmäßige Verteilung der Geschlechter (8 männliche, 6 weibliche Personen) geachtet. Ferner wurde das Körpergewicht in Bezug auf die Körpergröße berücksichtigt, übergewichtige Versuchspersonen wurden nicht zugelassen. Da eine der Versuchspersonen nach den ersten Versuchstagen den Belastungen, die das Einhalten der Diät und der übrigen Versuchsbedingungen darstellte, nicht gewachsen war, mußte sie ausscheiden, so daß schließlich nur dreizehn Personen am gesamten Versuch teilnahmen.

Es handelte sich ausschließlich um Studenten mit einem Durchschnittsalter von 23,2 Jahren (19 bis 28 Jahre) und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 65,5 kg (47 bis 87 kg) bei einer Körpergröße von im Mittel 172 cm (161 cm bis 182 cm); dabei standen fünf weibliche acht männlichen Versuchspersonen gegenüber, die so auf die beiden Gruppen verteilt wurden, daß die Relation in Gruppe I 4 männliche und 3 weibliche, und in Gruppe II 4 männliche und 2 weibliche Versuchspersonen betrug.

Laufende Nummer, Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Körperoberfläche, der Faktor zur Standardisierung des Harnzeitvolumens und der davon abgeleiteten Größen auf eine Normoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ und die Harnsäurekonzentration im Plasma unter freigewählter Kost gehen aus Tabelle I hervor.

Versuchspersonen			Alter	Größe	Gewicht	Körper- oberfläche	$f = \frac{1,73}{KO}$	P_{Hsr}
Lfd.Nr.	Name	♂	(J)	(cm)	(kg)	(m ²)		mg %
1	H.G.	♀	28	171	63	1,74	0,994	3,45
2	H.C.	♂	21	170	68	1,78	0,972	4,10
3	H.U.	♀	20	161	53	1,54	1,124	4,65
4	F.D.	♀	19	162	47	1,47	1,178	4,90
5	B.G.	♀	23	165	57	1,62	1,069	3,80
6	B.P.	♂	25	178	72	1,89	0,916	3,95
7	G.J.	♀	20	177	62	1,76	0,984	3,75
8	F.P.	♂	24	170	60	1,73	1,000	4,30
9	A.J.	♂	24	180	87	2,07	0,836	4,90
10	K.F.	♂	25	182	79	2,00	0,865	5,10
11	H.K.	♂	25	178	72	1,89	0,916	3,35
12	H.H.	♂	24	170	63	1,73	1,000	4,45
13	S.G.	♂	24	174	68	1,82	0,951	6,50
Mittelwert			23,2	172	65,5	1,77	0,977	4,42

$\pm S = 0,84$

TABELLE I Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Standardisierungsfaktor, Harnsäurespiegel im Plasma vor Versuchsbeginn, Mittelwerte, 13 Versuchspersonen

II. Zeitlicher Ablauf des Versuches

Der Versuchsablauf sah 4 Phasen vor:

Phase I bestand in purinkonstanter (163,9 (147,7-181,5) mg Purin-N/Tag) Ernährung ohne Allopurinolgabe; in Phase II wurde unter gleichbleibender Ernährung Allopurinol in Gruppe I im Dosierungsschema A (3 x 100 mg über den Tag verteilt) und in Gruppe II im Dosierungsschema B (3 x 100 mg morgens auf einmal) gegeben; Phase III sah wie Phase I wieder nur purinkonstante Ernährung vor, und in Phase IV wurde wieder bei gleicher Ernährung Allopurinol, diesmal in Gruppe I nach Dosierungsschema B und in Gruppe II nach Dosierungsschema A gegeben. Schließlich wurde noch eine kurze V. Phase durchgeführt, in der alle Versuchsbedingungen abgesetzt wurden, und die Versuchspersonen sich nach Belieben ernährten.

Die Versuchspersonen erhielten während der gesamten Versuche eine purinkonstante Kost, deren Purin-N-Gehalt 163,9 mg (147,7-181,5)/Tag betrug, sowie eine tägliche Zulage von 3 g RNS-Hefe (entsprechend 343,2 mg Purin-N).

Die Dauer der einzelnen Phasen war von den Meßergebnissen während des Versuches abhängig. Phase I sollte beendet sein, wenn ein konstanter Harnsäurespiegel im Plasma erreicht war (sog. "steady-state"). Ausgehend von diesem Wert wurde in Phase II Allopurinol in folgendem Dosierungsmodus zugeführt: Gruppe I 3x100 mg Allopurinol über den Tag verteilt; Gruppe II 3x100 mg morgens auf einmal. Unter dem Einfluß dieses Synthesehemmers sank die Plasmaharnsäurekonzentration bis ein erneuter "steady-state" erreicht wurde. Phase III sah wie Phase I vor, daß ohne Allopurinolgabe sich wieder ein konstant erhöhter Harnsäurespiegel im Plasma einstellen sollte. In Phase IV wurde nun unter Einfluß eines zweiten Dosierungsschemas für Allopurinol

(Gruppe I 3x100 mg Allopurinol morgens auf einmal;
Gruppe II 3x100 mg Allopurinol über den Tag verteilt)
die Einstellung eines "steady-state" des Harnsäure-
plasmaspiegels beobachtet.

Phase V lag schon außerhalb des eigentlichen Versuches,
da sämtliche Versuchsbedingungen nach Ablauf von
Phase IV abgesetzt wurden. Unter beliebiger Nahrungs-
zufuhr wurde verfolgt, ob und in welcher Zeit der Plas-
maharnsäurespiegel zu den Ausgangswerten zurückkehrte.

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Phase V
	3x100mg Allopurinol verteilt Δ Dosierung A Gruppe I		3x100mg Allopurinol morgens Δ Dosierung B Gruppe I	
	3x100mg Allopurinol morgens Δ Dosierung B Gruppe II		3x100mg Allopurinol verteilt Δ Dosierung A Gruppe II	
Zulage von 3g RNS Δ 343,2 mg Purin-N				
Industrielle Fertigmkost Δ 767,7 (645,0 bis 834,5) Kcal 134,6 ($\pm$ 5 Δ 885) mg Purin-N				
Modifizierte Purinfreie Formeldiät Δ 1736,4 (1656,5 bis 1841,5) Kcal 29,3 ($\pm$ 5 Δ 1,14) mg Purin-N				

III. Versuchsdurchführung

Der Versuch fand in der Zeit vom 10. Januar 1972 bis zum 14. Februar 1972 statt.

1. Gruppeneinteilung

Die 14 Versuchspersonen wurden in 2 Gruppen zu je 7 bzw. zu 7 (Gruppe I) und 6 Personen (Gruppe II), nachdem 1 Versuchsperson ausgeschieden war, eingeteilt. Es wurde darauf geachtet, daß die Verteilung nach Geschlechtern in den Gruppen (4 männliche und 3 weibliche in Gruppe I, 4 männliche und 2 weibliche in Gruppe II) möglichst übereinstimmte. Außerdem wurde auf eine gleiche Beziehung zwischen Körpergewicht und Körpergröße in beiden Gruppen geachtet. In beiden Gruppen ergab sich so ein sehr ähnlicher Grund- und Arbeitumsatz.

In Gruppe I lag der mittlere stündliche Grundumsatz bei 66,36 kcal/h (52,77 bis 77,63 kcal/h), der Tagesgrundumsatz bei 1592,64 kcal/24 h (1266,48 bis 1863,12 kcal pro 24 h) und der Arbeitumsatz bei 2548,24 kcal/24 h (2026,48 bis 2980,80 kcal/24 h); dem standen in Gruppe II 64,01 kcal/h (54,36 bis 70,86 kcal/h) als mittlerer stündlicher Grundumsatz, 1532,24 kcal/24 h (1304,64 bis 1700,64 kcal/24 h) als mittlerer Tagesgrundumsatz und 2458,20 kcal/24 h (2087,50 bis 2721,60 kcal/24 h) als Arbeitumsatz gegenüber.

Die Gruppeneinteilung sowie der Grundumsatz in Kalorien/ Stunde und der Arbeitumsatz in Kalorien/24 Stunden sind aus Tabelle II ersichtlich.

GRUPPE I		Körper- oberfläche (m ²)	Grundum- satz (kcal/h)	Arbeitsumsatz (kcal/24h)	GRUPPE II		Körper- oberfläche (m ²)	Grundum- satz (kcal/h)	Arbeitsumsatz (kcal/24h)
Lfd.Nr	Name				Lfd.Nr	Name			
1	H.G.	♀	1,74	2351,92	2	H.C.	♂	1,78	2638,38
4	F.D.	♀	1,47	2026,48	3	H.U.	♀	1,54	2087,50
7	G.J.	♀	1,76	2385,71	5	B.G.	♀	1,62	2189,72
8	F.P.	♂	1,73	2491,20	6	B.P.	♂	1,89	2721,60
9	A.J.	♂	2,07	2980,80	12	H.H.	♂	1,73	2491,20
10	K.F.	♂	2,00	2880,00	13	S.G.	♂	1,82	2620,80
11	H.K.	♂	1,89	2721,60	Mittelwert		1,73	64,01	2458,20
Mittelwert			1,81	2548,24	± S = 333,58				± S = 260,34

TABELLE II Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Körperoberfläche in m², Grundumsatz in Kalorien pro Stunde, Arbeitsumsatz in Kalorien pro 24 Stunden, Mittelwerte, Aufgliederung in Gruppen I und II

2. Dosierung_von_Allopurinol

In Versuchsphase II (Gabe von Allopurinol nach Erreichen eines konstanten Plasmaharnsäurespiegels) erhielten die Versuchspersonen der Gruppe I Allopurinol nach dem bisher in der Gichtbehandlung üblichen Dosierungsschema 3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt (je 100 mg morgens, mittags und abends).

Gruppe II erhielt in der gleichen Phase Allopurinol nach dem zu erprobenden Schema, nämlich 3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal.

In Phase IV (Gabe von Allopurinol nach dem erneuten Erreichen eines "steady-state" der Plasmaharnsäure ohne Allopurinolgabe) übernahm Gruppe I das Schema 3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal, während in Gruppe II das Medikament nach dem herkömmlichen Schema (3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt) eingenommen wurde.

Die erste Gabe und das Absetzen von Allopurinol wurden in beiden Gruppen immer am gleichen Tag durchgeführt. So konnte das Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel unter beiden Dosierungsschemata in der gleichen Versuchsphase beobachtet werden. Zusätzlich ermöglicht der Wechsel der Dosierung innerhalb derselben Gruppe die Beobachtung der Dosierungsschemata innerhalb des identischen Kollektivs.

Um in der Verabreichung des Medikaments von Schwankungen, wie z.B. der Zusammensetzung der Tablettenpreßmasse, die sich auf die Resorption auswirken könnten, unabhängig zu sein, wurde das Handelspräparat ZYLORIC^R für die orale Allopurinolzufuhr verwendet (Hersteller: Wellcome-Deutsche Wellcome GmbH, 3006 Großburgwedel, Postfach 109).

3. Diät

a) Berechnung des Kalorienbedarfs

Unter Verwendung eines Nomograms nach E. und N. DU BOIS (1916) wurde die Körperoberfläche der Versuchspersonen aus Größe und Gewicht bestimmt.

Für die Gruppe I wurde ein Mittelwert der Körperoberfläche von $1,81 \text{ m}^2$ (1,47 bis $2,07 \text{ m}^2$) und für Gruppe II von $1,73 \text{ m}^2$ (1,54 bis $1,89 \text{ m}^2$) ermittelt. (Die Körperoberfläche der Versuchspersonen ist in Tabelle I und II aufgeführt.)

Aus den Angaben von BOOTHBY und DU BOIS (1954) über den Grundumsatz pro m^2 Körperoberfläche in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wurde der Grundumsatz pro Person und Tag errechnet.

In Gruppe I ergab sich ein mittlerer Grundumsatz von 66,36 kcal/h (52,77 bis 77,65 kcal/h), in Gruppe II von 64,01 kcal/h (54,36 bis 70,86 kcal/h).

Zur Umrechnung auf Arbeitsbedingungen wurde ein Faktor von 1,6 gewählt, wobei wir die Angaben von ZÖLLNER 1957 (41) verwendeten. Dieser Faktor lag gering unter dem Umrechnungsfaktor für normale Haus- und Büroarbeit. Dies trug der Tätigkeit unserer Versuchspersonen Rechnung, die ausnahmslos Studenten mit mäßiger körperlicher Betätigung (Vorlesungen, Praktika u.s.w.) waren. Sportliche Leistungen wurden während der Versuchsdauer weitgehend eingeschränkt. Auf diese Weise wurden größere Schwankungen im Kalorienverbrauch vermieden.

Einem mittleren Tagesgrundumsatz von 1588,00 kcal/24 h entsprach somit ein mittlerer Tagesarbeitumsatz von 2506,00 kcal/24 h für beide Gruppen.

Wir errechneten für Gruppe I einen mittleren Arbeitsumsatz von 2548,24 kcal/24 h (2026,48 bis 2980,80 kcal/24 h) und für Gruppe II von 2458,20 kcal/24 h (2087,50 bis 2721,60 kcal/24 h).

Die Angaben über den Grundumsatz in Kalorien/Person/Stunde, den Grundumsatz in Kalorien/Person/24 Stunden und den Arbeitsumsatz in Kalorien/Person/24 Stunden, sowie die verabreichten Kalorien/Person/24 Stunden sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Versuchspersonen			Grundumsatz	Grundumsatz	Arbeitsumsatz	verabreichte
Lfd.Nr	Name	♀♂	(kcal/h)	(kcal/24h)	(kcal/24h)	(kcal/24h)
1	H.G.	♀	61,25	1469,95	2351,92	2352
2	H.C.	♂	68,71	1888,99	2638,38	2638
3	H.U.	♀	54,36	1304,68	2087,50	2088
4	F.D.	♀	52,77	1266,55	2026,48	2026
5	B.G.	♀	57,02	1368,57	2189,72	2190
6	B.P.	♂	70,86	1701,00	2721,60	2722
7	G.J.	♀	62,13	1491,07	2385,71	2386
8	F.P.	♂	64,88	1557,00	2491,20	2491
9	A.J.	♂	77,63	1863,00	2980,80	2981
10	K.F.	♂	75,00	1800,00	2880,00	2880
11	H.K.	♂	70,88	1701,00	2721,60	2722
12	H.H.	♂	64,88	1557,00	2491,20	2491
13	S.G.	♂	68,25	1638,00	2620,80	2621
Mittelwert			65,30	1588,00	2506,00	2504

TABELLE III

Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Grundumsatz in Kalorien pro Stunde und in Kalorien pro 24 Stunden, Arbeitsumsatz in Kalorien pro 24 Stunden, verabreichte Kalorien pro 24 Stunden, Mittelwerte, 13 Versuchspersonen

b) Verwendung von industriellen Fertiggerichten für die Basiskost

Als Basiskost wurde erstmals eine industriell hergestellte Fertiggkost verwendet. Es handelte sich um eine eiweißreiche, kalorienarme Kost mit konstantem Kalorien- und Purin-N-Gehalt. Die genauen Angaben über den Kalorien- und Purin-N-Gehalt überprüften wir mit Hilfe der angegebenen Frischfleischewaagen. Die Purin-N-Angaben konnten somit nach dem Purin-N-Gehalt der in Ernährungstabellen aus Doc. Geigy, Wissenschaftl. Tab. (1969) (12) angegebenen Nahrungsmittel verglichen werden.

Die Herstellerfirma der industriellen Fertiggkost als Basisdiät (Hipp KG, 8068 Pfaffenhofen/Ilm-Obb.) kann eine konstante Zusammensetzung des Packungsinhaltes durch ein spezielles Herstellungsverfahren gewährleisten. Nach Herstellerangaben wird bei der Verarbeitung so vorgegangen, daß der Puringehalt der einzelnen Portionen praktisch dem des Ausgangsmaterials entspricht, weil beim Abfüllen in die Dosen jeder Portion der eigene Saft wieder zugeführt wird.

Uns war es möglich, ausschließlich Fertiggerichte der gleichen Menge zu erhalten, da wir den Bedarf an Fertiggerichten vor Versuchsbeginn ermittelten und auf einmal aus einer Menge liefern ließen.

Alle Speisen konnten entweder kalt (z.B. Desserts), oder nachdem sie erwärmt worden waren, direkt aus der Dose gegessen werden. So konnten unsere Versuchspersonen ihren Speiseplan trotz ihres Studiums exakt einhalten.

Durch die Verwendung dieser Diät war es uns möglich, einen abwechslungsreichen Wochenspeiseplan zusammenzustellen. Wir konnten so wesentlich günstigere Bedingungen für unsere Versuchspersonen schaffen, als wenn wir Formeldiät allein verwandt hätten.

Der Wochenspeiseplan wurde nach folgenden Gesichtspunkten zusammengestellt:

Das Speisenangebot bestand aus Suppen, warm zu verzehrenden Gerichten, Kaltspeisen, Desserts und Pasteten (z.B. Wildpastete); die Pasteten verwendeten wir wegen des zu hohen Purin-N-Gehaltes nicht. So war es uns möglich, unseren Versuchspersonen ein Mittagessen zu bieten, das aus Suppe, Hauptgericht und Dessert bestand. Zusätzlich erhielten sie ein Abendessen, das aus einem Hauptgericht (z.B. Rehbraten) oder einem kalten Gericht (z.B. Geflügelsalat) bestand. Einzelne Ausnahmen von dieser Regel waren notwendig, um die Purin-N-Zufuhr so gleichmäßig wie möglich zu halten. Da es sich als unmöglich erwies, sowohl die Purin-N-Zufuhr als auch die Kalorienzufuhr möglichst konstant zu halten, nahmen wir Schwankungen der Kalorienzufuhr eher in Kauf als Schwankungen des Purin-N-Gehaltes.

Die mittlere Kalorienzufuhr durch die Basiskost pro Tag und Person betrug 767,7 kcal (645,0 bis 834,5 kcal.). Der mittlere Purin-N-Gehalt lag bei 134,6 mg/Person/die (116,3 bis 150,4 mg/Person/die; $\pm s = 8,85$ mg/Person/die). Die zugeführten Kalorien pro Person und Tag setzten sich im Wochenmittel zu 41,20 % aus Eiweiß (37,58 - 46,97 %), 26,11 % aus Fett (22,28 bis 28,73 %) und 32,96 % aus Kohlenhydraten (25,20 bis 37,84 %) zusammen.

Tabelle IV zeigt den Wochenspeiseplan der industriellen Fertignahrung mit Angaben über den Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt, sowie den Kalorien- und Purin-N-Gehalt.

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Mittag-essen	Kraftbrühe mit Fleischseinlage E = 418 [g] kcal = 178,1 F = 9,0 [g] Purin-N = 16,0 Kh = 2,0 [g]	Gulaschsuppe E = 418 [g] kcal = 178,1 F = 9,0 [g] Purin-N = 16,0 Kh = 2,0 [g]	Klare Ochschenschwanzsuppe E = 7 [g] kcal = 50,3 F = 2,0 [g] Purin-N = 1,0 Kh = 0,5 [g]	Gulaschsuppe E = 418 [g] kcal = 178,1 F = 9,0 [g] Purin-N = 16,0 Kh = 2,0 [g]	Bouillon Leberspätzle E = 56 [g] kcal = 62,2 F = 2,0 [g] Purin-N = 3,0 Kh = 0,5 [g]	Pasta asciutta	Klare Ochschenschwanzsuppe E = 7 [g] kcal = 50,3 F = 2,0 [g] Purin-N = 1,0 Kh = 0,5 [g]
	Lammfleisch mit Bohnen und Kartoffeln E = 29 [g] kcal = 237,4 F = 10 [g] Purin-N = 48,3 Kh = 12 [g]	Kalbsfrikassée mit Spaghetti E = 30 [g] kcal = 297,1 F = 10 [g] Purin-N = 12,4 Kh = 18 [g]	Hühnerfrikassée mit Reis und Erbsen E = 24 [g] kcal = 297,6 F = 10 [g] Purin-N = 71,5 Kh = 24 [g]	Rindslede mit Gemüse und Kartoffeln E = 29 [g] kcal = 222,2 F = 5 [g] Purin-N = 5,0 Kh = 12 [g]	Dorsch auf portugiesische Art E = 24 [g] kcal = 247,4 F = 5 [g] Purin-N = 5,0 Kh = 22 [g]	Kalbsschnitten mit Speisemais und Kräutersoße E = 31 [g] kcal = 322,2 F = 10 [g] Purin-N = 9,4 Kh = 24 [g]	Rehratzen mit Spätzle E = 34 [g] kcal = 316,5 F = 10 [g] Purin-N = 47,7 Kh = 19 [g]
	Weincreme mit Pfirsichen E = 30 [g] kcal = 110,2 F = 10 [g] Purin-N = 22,2 Kh = 22 [g]	Orangencreme mit Mandarinen E = 33 [g] kcal = 120,3 F = 10 [g] Purin-N = 24,4 Kh = 24 [g]	Feines Pflaumendessert E = 0,5 [g] kcal = 107,8 F = 0,4 [g] Purin-N = 25,8 Kh = 25,8 [g]	Apfelkompott E = 0,3 [g] kcal = 89,1 F = 0,3 [g] Purin-N = 21,3 Kh = 21,3 [g]	Obstsalat E = 0,5 [g] kcal = 9,4 F = 0,5 [g] Purin-N = 21,4 Kh = 21,4 [g]	Birnenkompott E = 0,3 [g] kcal = 76,0 F = 0,3 [g] Purin-N = 18,2 Kh = 18,2 [g]	Preiselbeer-Apfelkompott E = 0,4 [g] kcal = 95,7 F = 0,4 [g] Purin-N = 22,5 Kh = 22,5 [g]
	Rindslede mit Gemüse und Kartoffeln E = 29 [g] kcal = 222,2 F = 5 [g] Purin-N = 5,0 Kh = 12 [g]	Pikanter Geflügelsalat E = 32 [g] kcal = 301,2 F = 12 [g] Purin-N = 50,0 Kh = 12 [g]	Rehratzen mit Spätzle E = 34 [g] kcal = 316,5 F = 10 [g] Purin-N = 47,7 Kh = 19 [g]	Hühnerbrühe mit Fleischseinlage E = 45 [g] kcal = 371,6 F = 16 [g] Purin-N = 100,5 Kh = 6,3 [g]	Kalbsfrikassée mit Spaghetti E = 30 [g] kcal = 297,4 F = 10 [g] Purin-N = 12,4 Kh = 18 [g]	Rindslede mit Gemüse und Kartoffeln E = 29 [g] kcal = 222,2 F = 5 [g] Purin-N = 5,0 Kh = 12 [g]	Hühnerfrikassée mit Reis und Erbsen E = 24 [g] kcal = 297,6 F = 10 [g] Purin-N = 71,5 Kh = 24 [g]
	ges. Eiweiß 688	304,8	4600	772	3120	4041	65,5
ges. Fett	18,0	167,4	2527	26,0	241,8	2858	22,4
ges. Kohlenh.	48,2	190,3	2873	66,4	262,3	3101	69,3
ges. Kal.	662,5	846,1	772,2	812,0	673,5	847,5	761,5
Purin-N in mg	116,3	1294	1292	139,0	1504	1486	129,2

TABELLE IV

Wochenspeiseplan für den gesamten Versuchsablauf, Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate in [g] pro Gericht (Packung) und pro die, Kalorien- und Purin-N-Zufuhr pro Gericht und pro die.

c) Zusatz einer modifizierten Formeldiät

α) Notwendigkeit und Anteil der Formeldiät

Der geringe Kaloriengehalt der Hipp-Speisen machte es notwendig, den Tageskalorienbedarf durch die zusätzliche Gabe einer Formeldiät von hohem Kaloriengehalt zu decken. Es handelte sich um eine flüssige Formeldiät, die annähernd purinfrei war. Die Purin-N-Zufuhr pro Person und Tag betrug im Durchschnitt 29,3 mg (28,1 bis 31,4 mg; $\pm s = 1,14$ mg/Person/die). Im Wochenmittel wurden 69,4 % (66,1 bis 73,6 %) der Kalorienzufuhr durch die Formeldiät gedeckt. Bei der Person mit dem geringsten Kalorienbedarf betrug der niedrigste Formeldiätanteil 58,2 %; bei der Person mit dem höchsten Bedarf betrug der größte Formeldiätanteil 77,7 %.

Diese Unterschiede sind dadurch zu erklären, daß alle Personen die gleiche Kalorienmenge in Fertigerichtform zugeführt bekamen und die Differenz zum persönlichen Tagesbedarf, die an jedem Wochentag einen anderen Betrag hatte, durch die Formeldiät bestritten wurde.

β) Berechnung der Geschmackszusätze und Zubereitung der Formeldiät

Zur Geschmacksverbesserung wurde die Formeldiät in Form eines "Bircher-Benner Müsli" verabfolgt.

Für die Zubereitung der Formeldiät konnten wir auf Geräte der Klinikküche zurückgreifen. Da am Montag, Mittwoch und Freitag den Probanden jeweils Blut entnommen wurde und sie die ihnen jeweils zugeteilte Kost erhielten, stellten wir am Dienstag, Donnerstag und Samstag die Formeldiät für die nächsten 2 bis 3 Tage her.

Mit Hilfe einer erfahrenen Diätassistentin wurde das Grundrezept der Formeldiät ("Livio"-Öl, Magermilchpulver und Dextrosin) durch Zusatz von Obst (Äpfel, Orangen oder Bananen), Haselnußkernen und Haferflocken abgewandelt. Das Ziel bestand darin, einen guten Geschmack und eine ausreichende Konsistenz zu erreichen, ohne die Zusammensetzung hinsichtlich Eiweiß und Purin-N-Gehalt, Fett- und Kohlenhydratgehalt zu verändern. Wir wählten für die Formeldiät folgende Zusammensetzung:

Eiweiß=10 % der Kalorien

Fett = 35 % der Kalorien

Kohlenhydrate = 55 % der Kalorien

100 kcal der Formeldiät setzen sich zusammen aus 7,95 g Magermilchpulver als Haupteiweißquelle (10 kcal Eiweiß, 14,96 kcal Kohlenhydrate und 0,56 kcal Fett), 10,01 g Dextrosin als Hauptkohlenhydratquelle (40,04 kcal Kohlenhydrate) und 3,70 g "Livio"-Öl (34,44 kcal Fett) als Hauptfettquelle. Diese Formeldiät war purinfrei.

Von dieser Formeldiät ausgehend wurden Obst (Äpfel oder Orangen oder Bananen) sowie Haselnußkerne und Haferflocken zugesetzt und jeweils eine entsprechende Kalorienmenge der Bestandteile der ursprünglichen Formeldiät weggelassen.

Als ein guter Geschmack erreicht war, was nur durch mehrmalige Probezubereitung möglich war, wurde die Zusammensetzung hinsichtlich Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt nochmals ohne Geschmacksveränderungen geringfügig korrigiert.

100 kcal Formeldiät setzten sich nun wie folgt zusammen:

2,05 g Magermilchpulver, 4,51 g Dextrosin, 3,07 g Livio, 1,37 g Haselnußkerne, 5,46 g Haferflocken sowie 10,24 g Äpfel, Orangen oder 6,44 g Bananen. 29,70 g Formeldiät (bei Verwendung von Äpfeln oder Orangen) bzw. 25,90 g Formeldiät (bei Verwendung von Bananen) entsprachen 100 kcal.

Auf Wunsch unserer Versuchspersonen verabfolgten wir pro Tag und Person 60 g (2 Scheiben) Vollkornbrot (der Firma Batscheider). Der Kaloriengehalt betrug 144 kcal; das entspricht 42,7 g Formeldiät (mit Äpfeln oder Orangen) oder 37,3 g (bei Verwendung von Bananen). Da sich daraus keine Konsequenz für den Purin-N-Gehalt der Diät ergab, haben wir das Brot in allen Angaben über Purin-N-Gehalt, Kaloriengehalt oder deren Prozentanteile pro Tag, Person oder Woche der Formeldiät zugerechnet. Für die modifizierte Formeldiät plus 60 g Brot ergab sich folgende Zusammensetzung des Kaloriengehaltes: 7,95 % Eiweiß, 36,75 % Fett, 55,30 % Kohlenhydrate sowie ein Purin-N-Gehalt pro Person und Tag von 29,3 mg (28,1 bis 31,4 mg; $\pm s = 1,14$ mg/Person/Tag).

Die Zubereitung der Formeldiät erfolgte folgendermaßen:

Orangen und Bananen wurden geschält, die Äpfel nur abgewaschen. Anschließend wurde das Obst in Stücke geschnitten und gewogen. Die Haselnußkerne wurden grob gemahlen und ebenfalls gewogen. In den Rührkessel einer großen Rührmaschine (von etwa 25 Liter Fassungsvermögen) wurden nun die einzelnen Zutaten unter langsamem Rühren in der für das gesamte Kollektiv und die Zeit zwischen den Blutentnahmen benötigten Gesamtmenge eingefüllt.

Dabei war es wichtig, zuerst die gemahlten Haselnußkerne einzufüllen, da sonst größere Mengen Magermilchpulver oder Dextrosin mit dem Öl an der glatten Kesselwand Klumpen bildeten. Je nachdem, ob wir Äpfel, Orangen oder Bananen verarbeiteten, mußten wir verschiedene Wassermengen zugeben, damit die modifizierte Formeldiät eine vernünftige Konsistenz erhielt. Die fertige Formeldiät hatte das Aussehen einer etwas festeren Quarkspeise.

Für jede Versuchsperson füllten wir die Formeldiät aus dem Rührkessel löffelweise unter gleichzeitigem Wiegen in gewachste Milchtüten von 500 ml Fassungsvermögen. Dabei wurden im Durchschnitt 530,2 g Formeldiät pro Tag und Person im Wochenmittel zugeführt. Das Tagesmittel war abhängig von der Menge der Basisdiät, also für jeden Tag anders, und ist für Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat- und Wassergehalt der modifizierten Formeldiät aus dem Gesamtspeiseplan (Tabelle IV a) ersichtlich.

In den meisten Fällen genügte das Fassungsvermögen einer Tüte von 500 ml pro Person und Tag; mehr als 2 Tüten wurden aber niemals benötigt. Die Tüten wurden mit den Klammern eines "Heftapparates" verschlossen und mit der Nummer der Versuchsperson und dem Datum des zugehörigen Versuchstages (Verzehrtages) versehen. Bis zur Ausgabe lagerte die Formeldiät im Kühlraum der Klinikküche.

Durchschnittlich wurden einer Versuchsperson pro Tag 1736,4 kcal (1656,5 bis 1841,5 kcal) in Form der modifizierten Formeldiät ("Müsli") zugeführt. Die Person mit dem geringsten Bedarf benötigte mindestens 1178,5 kcal; die Person mit dem höchsten Bedarf maximal 2319,0 kcal.

Der Kaloriengehalt der modifizierten Formeldiät setzte sich zu 7,95 % $\pm$ 0 aus Eiweiß, zu 36,75 % $\pm$ 0 aus Fett und zu 55,30 % $\pm$ 0 aus Kohlenhydraten zusammen.

Die gesamte Kalorienzufuhr pro Tag und Person (Basiskost + Formeldiät) betrug im Durchschnitt 2504,0 kcal ($\pm$ 5 = 293,4 kcal). Die Mindestzufuhr betrug 2026,0 kcal, die maximale Zufuhr 2981,0 kcal.

Der Kaloriengehalt der Gesamtdiät bestand zu 18,13 % (16,84 bis 20,60 %) aus Eiweißkalorien, zu 33,50 % (31,81 bis 34,01 %) aus Fettkalorien und zu 48,37 % (47,09 bis 50,20 %) aus Kohlenhydratkalorien.

Die mittlere Purin-N-Zufuhr durch die Diät betrug 163,9 mg/Person/die (144,7 bis 181,5 mg/Person/die; $\pm$ s = 9,20 mg/Person/die).

Den Gesamtspeiseplan (Basiskost + Formeldiät) mit Angaben über Kaloriengehalt, Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt sowie Purin-N-Gehalt der Basisdiät zeigt Tabelle IV b.

[illegible]

d) Weitere Versuchsbedingungen

α) Kontrolle des Körpergewichtes

Zur Vermeidung von katabolen Vorgängen wurde das Körpergewicht täglich kontrolliert. Die Versuchspersonen trugen die Werte in Wiegekarten ein. Einer Tendenz zur anhaltenden Gewichtszu- oder -abnahme konnte durch kleine Korrekturen der Menge der Formeldiät entgegengewirkt werden. Es wurden aber nur geringe Gewichtsschwankungen um maximal $\pm$ 1,5 kg ohne gleichbleibende Tendenz beobachtet.

β) Vermeidung störender Pharmaka

Es wurde ferner streng darauf geachtet, daß keine unerwünschten Pharmaka die Versuchsergebnisse beeinflussen. Die wegen der kalten Jahreszeit auftretenden Erkältungen wurden nicht mit Medikamenten behandelt, welche die Versuchsergebnisse verändern konnten wie Salizylate oder phenylbutazonhaltige Arzneimittel. Es war den Versuchspersonen nicht erlaubt, Schmerztabletten einzunehmen. Arzneimittel, welche den Harnsäurespiegel beeinflussen, sind: Azetazolamid, Uricosurica, N-substituierte Sulfonamide, Derivate der Phenylbutazonsäure, Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarin- und Phenylindandiontyp, Salizylsäure und ihre Derivate, Chlorothiazid, Thiabutazid, Quinethazon, Furosemid, Guanethidin (-sulfat) sowie Nicotinsäure (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972 (15)).

g) Sonstige Kantelen

Um die Einhaltung der Versuchsbedingungen zu gewährleisten, durften die Versuchspersonen außer der zur Verfügung gestellten Diät keine Nahrungsmittel zu sich nehmen. Außerdem mußte die gesamte Kost nach den Angaben des Speiseplans vollständig aufgegessen werden. An Getränken waren erlaubt Kaffee und Tee mit Süßstoff (Süßstoff wurde zur Verfügung gestellt), aber ohne Milch; außerdem Mineralwasser oder Trinkwasser.

4. Purinverabreichung

a) Höhe der Purinbelastung

Eine konstante relativ hohe tägliche Purinzufuhr von im Mittel 506,9 mg Purin-N/die wurde gewählt, um Plasmaharnsäurespiegel vergleichbar denen von Gichtpatienten zu erzielen. Das Kollektiv wies am ersten Versuchstag mittlere Plasmaharnsäurespiegel von 4,42mg% (4,11 ♀/4,58 ♂) auf. Als Purinzulage wurden außer dem Purin-N-Gehalt der Fertignahrung (134,6 mg Purin-N/die; s = 8,85 mg/die) und der modifizierten Formel-diät (29,3 mg Purin-N/die; s = 1,14 mg/die) 3 Gramm RNS (aus Hefe) pro Tag (früh, mittags und abends je vier gefüllte Oblatenkapseln mit zusammen 3x4x250 mg = 3 g RNS verabreicht. Diese Dosierung wurde gewählt, da nach Beobachtungen von WASLIEN et al. 1968 (39) und GRIEBSCH und ZÖLLNER, 1970, (14) im Bereich dieser RNS-Zulage Harnsäurespiegel von über 6,50 mg % zu erwarten waren. Geht man davon aus, daß 1 g RNS 114,4 mg Purin-N-Gehalt entspricht, beträgt die Belastung pro Person und Tag 3x114,4 mg Purin-N (343,2 mg Purin-N) + 163,7 mg (144,7 bis 181,5 mg; s = 9,20 mg) aus der Diät, also 506,9 mg (487,9 bis 524,7 mg; s = 9,20 mg) Purin-N insgesamt.

Umgerechnet auf Harnsäure ergibt sich eine Zufuhr pro Person und Tag von 1218 mg Harnsäure (1177 bis 1262 mg). Der Anteil der Diät an der gesamten Purin-N- bzw. Harnsäurezufuhr beträgt entsprechend im Mittel 32,4 % (28,6 bis 35,7 %). Rund 2/3 wurde also in Form von RNS zugelegt.

Wir wogen die Ribonukleinsäure (Hersteller: Biochemika Boehringer, Tutzing; Charge Nr. 15332) in Oblatenkapseln so ein, daß jeweils 12 Kapseln 3 g RNS enthielten. Je 12 Kapseln füllten wir in ein Gläschen von etwa 100 ml Inhalt ein. An den Tagen mit Blutabnahme (Montag, Mittwoch, Freitag) erhielt jede Versuchsperson zwei Gläser mit RNS-Tabletten für die beiden folgenden Tage; am Freitag gaben wir dementsprechend insgesamt je 3 (für Samstag, Sonntag und Montag), das sind bei 13 Versuchspersonen 39 Gläser, aus. Bei 100 Gläsern hatten wir also immer 61 volle Gläschen in Reserve. Somit war die RNS-Zulage reibungslos durchzuführen.

b) Verwendete Ribonukleinsäure

Wir führten die Purine in Form von Ribonukleinsäure aus Hefe der Firma Biochemika Boehringer (Tutzing/Ammersee) zu. (Bestellnr. 15332). Diese RNS enthält die Nukleotide AMP (Adenosinmonophosphat), GMP (Guanosinmonophosphat), CMP (Cytidinmonophosphat) und UMP (Uridinmonophosphat). Entsprechend einer für frühere Versuche (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970) durchgeführten, säulenchromatographischen Analyse beträgt das Verhältnis dieser Bestandteile:

AMP : GMP : CMP : UMP

1 : ; : 0,8 : 1

c) Berechnung des Purin-N-Gehaltes

Die Ribonukleinsäure baut sich aus Nukleotiden auf. Nukleotide sind Moleküle, die aus dem Phosphorsäure-ester eines Zuckers (bei der RNS einer Ribose) sowie aus je einer Purin- bzw. Pyrimidinbase bestehen.

Die 4 Nukleotide der RNS haben folgende Summenformeln:

- (1) Adenosinmonophosphat (AMP): $C_{10} H_{14} N_5 O_7 P$
- (2) Guanosinmonophosphat (GMP): $C_{10} H_{14} N_5 O_8 P$
- (3) Cytidinmonophosphat (CMP): $C_9 H_{14} N_3 O_8 P$
- (4) Uridinmonophosphat (UMP): $C_9 H_{13} N_2 O_9 P$

In den Nukleotiden sind die Purin- bzw. Pyrimidinbasen in folgenden Anteilen enthalten:

Purine		Pyrimidine	
(1)	(2)	(3)	(4)
Adenin	Guanin	Cytosin	Uracil
1	:	1	:
		0,8	:
			1

(Zusammensetzung der von uns verwendeten RNS)

347 : 363 : 258,4 : 324

(Molekulargewicht der Nukleotide in Gramm : x Verhältnis-anteil)

Das gesamte Molekulargewicht der RNS beträgt somit:

$$347 + 363 + 258,4 + 324 = 1292,4 \text{ g}$$

=====

In der RNS ist pro Base ein Molekül Wasser enthalten. Das Molekulargewicht von Wasser ist 18. Der Wasser-anteil verhält sich ebenfalls wie 1:1:0,8:1.

Der Gesamtwasseranteil beträgt also: $18 + 18 + 14,4 + 18 = 68,4$; das Molekulargewicht der RNS nach Abzug des Gehaltes an H_2O beträgt also

$$1292,4 - 68,4 = 1224,0 \text{ g}$$

=====

Nur die Purine (Adenin und Guanin) werden zu Harnsäure abgebaut. Jedes Purinmolekül enthält fünf Stickstoffatome. Bei einem Verhältnis von 1:1 sind in einem aus den 4 Basen (AMP, GMP, CMP und UMP) bestehenden RNS-Molekül 10 Atome Purin-Stickstoff enthalten. Diese haben ein Molekulargewicht von

$$10 \times 14 = 140.$$

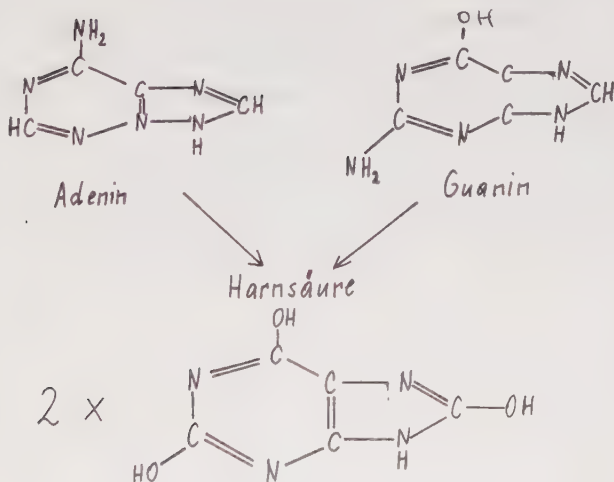
=====

1224 mg RNS enthalten also 140 mg Purin-N. 1000 mg RNS (1g) enthalten demnach:

$$\frac{140 \cdot 1000}{1224} \text{ mg} = 114,4 \text{ mg (Purin-N)}$$

=====

Der Abbau der Purinbasen zur Harnsäure:



Die Reaktionsschritte sind nicht aufgeführt!
Es soll lediglich gezeigt werden, daß die beiden NH_2 -Gruppen durch OH-Gruppen ersetzt werden.

Von den 10 Purin-N-Atomen gehen also bis zur Harnsäure 2 Atome verloren.

Das Molekulargewicht der Harnsäure beträgt 168.
Ein Molekül enthält vier Stickstoffatome von zusammen $4 \times 14 = 56$ Molekulargewichtseinheiten.
Purin-N und Harnsäure-N verhalten sich wie 10:8.
1 g Purin-N entspricht also 0,8 g Harnsäure-N.
1 g RNS enthält 114,4 mg Purin-N.
114,4 mg Purin-N entsprechen $0,8 \times 114$ mg Harnsäure N.

Harnsäure und Harnsäure-N verhalten sich wie
 $168 : 56 = 3 : 1$.

$0,8 \times 114,4$ mg Harnsäure-N entsprechen also
 $0,8 \times 114,4 \times 3$ mg Harnsäure = 274,67 mg Harnsäure.

Daraus folgt, daß 1 g = 1000 mg RNS 274,56 mg Harnsäure entsprechen.

5. Blutentnahme

Die Abnahme der Blutproben erfolgte Montag, Mittwoch und Freitag morgens zwischen 7.30 Uhr und 8.30 Uhr.

Den nüchternen Versuchspersonen wurden je 8 bis 10 ml Venenblut mit 1,1 mm Kanülen aus der gestauten Kubitalvene entnommen. Die große Kanüle erlaubte es, das Blut unmittelbar nach Anlegen der Stauung in nummerierte Zentrifugengläschen ablaufen zu lassen. Damit sollte eine Hämolyse verhindert werden. Engere Kanülen erlauben oft nicht, das Blut frei ablaufen zu lassen. Wird aber mit einer Spritze angesaugt, steigt die Strömungsgeschwindigkeit stark an. Durch den Sog und das enge Lumen platzt erfahrungsgemäß ein Teil der Erythrozyten, d.h., es kommt zur Hämolyse, wodurch Volumen und Inhaltsstoffe des gewonnenen Plasmas sowie seine Färbung und damit möglicherweise auch seine Extinktionswerte verfälscht werden.

Das Venenblut wurde nach 1 bis 1 1/2 Stunden Stehen 2 x 5 min lang bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert und das überstehende Plasma mit einer Pipette unter Verwendung eines Pileus-Balles abgesaugt. Es wurde in nummerierte Gläser abgefüllt und sofort zur Bestimmung verwendet.

IV. Bestimmung der Primärparameter

1. Harnsäurebestimmung

a) Allgemeines

Die Bestimmung der Harnsäure im Plasma erfolgte nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN 1953 (24) in der Modifikation von ZÖLLNER 1963 (44).

Die enzymatische Bestimmung wurde mit Uricase LÖWENS am UV-Photometer (der Firma Zeiss in Oberkochen, Württemberg) im UV-Bereich bei einer Wellenlänge von 293 nm (Nanometer) vorgenommen.

Die Aktivität des Enzyms wird in Einheiten (units) angegeben. Die von uns verwendete Uricase enthält 75 Einheiten pro Ampulle. Eine Einheit ist die Enzymmenge, die unter standardisierten Bedingungen 1 μ g Harnsäure pro Minute abbaut.

b) Prinzip der enzymatischen Bestimmung

Unter Einwirkung von Uricase wird Harnsäure in Allantoin umgewandelt. Harnsäure hat eine typische Absorptionsbande bei 293 nm; Allantoin absorbiert kein Licht mit der Wellenlänge 293 nm. Bei der Reaktion



verschwindet also die für Harnsäure gemessene Extinktion. Dieser Extinktionsabfall beträgt bei Verwendung von Glycinpufferstammlösung (vgl. Abschnitt c) β)) 0,075 (genauer - ΔE = 0,0745) für eine Harnsäurekonzentration von 1 μ g/ml und eine Schichtdicke von 1 cm.

c) Zur Bestimmung nötige Lösungen

1) Glycinpufferstammlösung:

2/3 molar, pH = 9,3.

25 ml Stammlösung werden unter Zugabe von aqua bidestillata ad 250 ml verdünnt zu

2) Glycinpuffergebrauchslösung.

3) Enzympräparat Uricase LEO:

(75 Einheiten - in Pulverform unter Luftabschluß in Ampulle)

Der Inhalt der Uricaseampulle wird mit 0,25ml der Puffergebrauchslösung (s. 2) 15 min inkubiert. Dabei geht die Trocken-Uricase in Lösung. Dieser Ansatz in der Originaluricaseampulle wird bezeichnet als

4) Uricasestammlösung.

Aus der Uricasestammlösung wird die

5) Uricasegebrauchslösung hergestellt.

Wir gingen dabei folgendermaßen vor:

In einen 50 ml-Kolben füllten wir etwa 40 ml Puffergebrauchslösung, s. 2). Mit einer 1 ml-Pipette entnahmen wir nun die frisch zubereitete Uricasestammlösung, s. 4), nach Ablauf der Inkubationszeit von 15 min und fügten sie zu den 40 ml Puffergebrauchslösung hinzu. Mit einer zweiten Pipette spritzten wir nun (ohne die Ampulle zu berühren) frische Puffergebrauchslösung in die Uricaseampulle. Mit unserer 1 ml-Pipette überführten wir die entstandene Lösung wieder in den 50 ml-Kolben für die Uricasegebrauchslösung. Diesen Vorgang wiederholten wir mindestens fünfmal. Wir wollten damit erreichen, daß wirklich der gesamte Uricasegehalt einer Ampulle zu Uricasegebrauchslösung verdünnt wurde.

Die Verwendung zweier Pipetten in der angegebenen Weise diente dazu, eine Verunreinigung der Glycinpuffergebrauchslösung durch Uricase zu verhindern. Der 50 ml-Kolben wurde anschließend völlig mit Puffergebrauchslösung aufgefüllt.

Die 0,25 ml Uricasestammlösung waren also mit Puffergebrauchslösung ad 50 ml verdünnt. Die Verdünnung betrug demnach

$$0,25 : 50 = 1 : 200.$$

=====

Pro ml Uricasegebrauchslösung waren 1,5 Einheiten Uricase enthalten.

Diese Enzymmenge erwies sich als ausreichend für einen zügigen Ablauf der Reaktion. Bei der Eichung (vgl. D. I. 2. und 3.) und bei unserem Versuch fanden wir eine Reaktionsdauer von 14 bis 15 Minuten, d.h. 14 bis 15 Minuten nach Zugabe der Uricasegebrauchslösung zum Plasma (in der Verdünnung nach 4)) war die Reaktion Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin vollständig abgelaufen, also keine Harnsäure mehr vorhanden.

Uricase absorbiert Licht von 293 nm Wellenlänge (ebenso wie die Harnsäure, allerdings in geringerem Ausmaße). Diese sogenannte Eigenextinktion des Enzyms muß demnach bei der Harnsäurebestimmung mit dem UV-Photometer berücksichtigt werden.

Nach ZÖLLNER 1963 (44) liegt die Eigenextinktion der Uricasegebrauchslösung (bei derselben Verdünnung wie wir sie verwandten) zwischen 0,010 und 0,015 Extinktionseinheiten. In unserer Meßreihe wurden diese Werte bestätigt. Die mittlere Extinktion unserer Uricasegebrauchslösung betrug 0,0145 mit Extremwerten von 0,003 bis 0,036. Hohe Werte über 0,020 traten nur dann auf, wenn eine leichte Braunfärbung der Trockenuricase vorlag.

d) Durchführung der Harnsäurebestimmung

Nach ZÖLLNER 1963 (44) wurde das Plasma von Versuchspersonen im Verhältnis 1:25 mit Puffergebrauchslösung verdünnt. ZÖLLNER schlägt zwei Möglichkeiten vor:

1. 1 ml Plasma wird mit Puffergebrauchslösung auf 25 ml aufgefüllt.
2. 0,4 ml Plasma werden auf 10 ml aufgefüllt.

Frühere Arbeitsgruppen verdünnten nach dem 2. Vorschlag 0,4 ml Plasma auf 10 ml Gesamtvolumen. Dies ist aber nur nötig, wenn sehr geringe Plasamengen (unter 1 ml pro Person) zur Verfügung stehen. Da sich auch minimale Verdünnungsfehler bei einer so kleinen Plasmamenge stärker auf das Versuchsergebnis auswirken, hielten wir uns an den 1. Verdünnungsvorschlag. Im Versuchsverlauf zeigte es sich, daß wir fast ausnahmslos genügend Plasma zur Verfügung hatten.

Die Verdünnung des Plasma wurde für jede Versuchsperson in einem nummerierten 25 ml-Kölbchen durchgeführt.

Da Serum leicht im alkalischen Milieu schäumt, ist es wichtig (ZÖLLNER 1963 (44)), das Plasma mit Puffergebrauchslösung bis zur 25 ml-Meßmarke des Kölbchens aufzufüllen, und erst jetzt das Kölbchen zu verschließen und den Inhalt durch mehrmaliges Umdrehen zu mischen. Erhält man vor dem endgültigen Auffüllen Schaum an der Oberfläche, ist genaues Verdünnen nicht mehr möglich.

Um zu vermeiden, daß die Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft oxydiert, hielten wir die Kölbchen mit Glas- oder Kunststoffstöpseln verschlossen.

Eine ständige Kontrolle unserer Meßmethode führten wir mit Hilfe von "S e r o n o r m ^R" durch. Es handelt sich um ein Standardserum, das bei sachgemäßer Anwendung 6,3 mg% Harnsäure enthält. Während des gesamten Versuches führten wir an jedem Meßtag eine Standardbestimmung mit S e r o n o r m ^R durch. Unsere Meßmethode erwies sich dabei als zuverlässig.

Vor Beginn unserer Meßreihe hatten wir eine Eichung des UV-Photometers mit S e r o n o r m ^R durchgeführt.

Wir stellten durch Verdünnen mit aqua destillata zwei Eichreihen von 2,0; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 und 5,0 mg% Harnsäurekonzentration sowie reinem Sero- norm mit 6,3 mg% Harnsäuregehalt her und maßen die Extinktion nach derselben Methode wie mit Plasma am UV-Photometer (nähere Einzelheiten vgl. D. I.).

α) Arbeiten am Photometer

1. Bestimmung des Extinktionsabfalls im Plasma:

Für jede Versuchsperson waren folgende Ansätze nötig:

1. Reagenzglas: 2 ml verdünntes Plasma
(aus 25 ml-Kölbchen) und
1 ml Puffergebrauchslösung
2. Reagenzglas: 2 ml verdünntes Plasma und
1 ml Uricasegebrauchslösung

Der Ansatz für die Standardbestimmung war derselbe. Anstelle von Plasma wurde gebrauchsfertiggemachtes Seronorm verwendet.

Bis auf die Uricasezugabe wurden die Ansätze für alle Versuchspersonen fertiggestellt.

Um eine Verunreinigung mit Ferment zu vermeiden, wurde die Uricasegebrauchslösung zuletzt einpipettiert und die Gläser mit Parafilm verschlossen. Danach wurden alle Ansätze durch Schütteln gemischt und bei Zimmertemperatur 20 Minuten gewartet, bis mit dem ersten Ansatz (Versuchsperson Nr. 1) die Messung durchgeführt wurde.

Dabei wurde folgendermaßen verfahren:

Der Inhalt von Reagenzglas Nr. 1 und Nr. 2 wurde in je eine Quarzküvette von 10 mm Schichtdicke geschüttet.

Für Ansatz 2 war eine Küvette durch einen Punkt gekennzeichnet. Auf diese Weise wurde vermieden, daß Ansatz Nr. 1 auch nur durch kleinste Mengen Uricase verunreinigt wurde. Die photometrische Messung erfolgte am Spectral-Photometer (Zeiss) bei 293 nm. Da Ansatz 2 nach Reaktionsablauf keine Harnsäure mehr enthalten sollte, wurde für ihn der Extinktionswert 0 am Photometer eingestellt. Gegen diesen Wert (0-Wert) wurde der 1. Ansatz gemessen. Der abgelesene Extinktionswert entsprach dem Extinktionsabfall im Verlaufe der Reaktion

Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin.

Nach der ersten Messung wurde bei einzelnen Ansätzen nach 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten die Extinktion nochmals gemessen. Da in keinem Fall eine weitere Extinktionsänderung aufgetreten war, konnte eine Zeit von 20 min zwischen der Fertigstellung der Ansätze und dem Beginn der Messungen für den Ablauf der Reaktion als ausreichend angesehen werden.

2. Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms:

1. Reagenzglas: 2 ml Puffergebrauchslösung
und 1 ml Uricasegebrauchslösung

2. Reagenzglas: 3 ml Puffergebrauchslösung

Da Ansatz 2 keine Uricasegebrauchslösung enthält, wird er als 0-Wert bei der Messung verwendet. Im Übrigen ist das Vorgehen dasselbe wie unter 1.

Um die Ansätze genau und schnell pipettieren zu können, verwendeten wir ausschließlich Enzympipetten (E p p e n d o r f) mit austauschbaren Spitzen zur einmaligen Verwendung.

e) Berechnung

α) Allgemeines

Das Absorptionsmaximum für Harnsäure liegt bei einer Wellenlänge von 293 nm, während Allantoin bei dieser Wellenlänge so gut wie keine Absorption aufweist. Uricase wandelt Harnsäure in Allantoin um. Die Differenz der Extinktion bei 293 nm (vor und nach Ablauf der Reaktion Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin)

entspricht also der Extinktion der ursprünglich vorhandenen Harnsäure, welche durch die Umsetzung zerstört wurde.

Bei der Ablesung der Extinktion der Probe vor der Uricaseeinwirkung gegen die Probe nach Uricaseeinwirkung wird nicht berücksichtigt, daß nur in einem der beiden Ansätze Uricase enthalten ist. Da die Uricase, wenn auch nur gering, ebenfalls bei 293 nm Licht absorbiert, muß zu dem gemessenen Extinktionsabfall die Eigenextinktion des Enzyms addiert werden.

β) Berechnung der Harnsäurekonzentration im Plasma

1. Die Harnsäurekonzentration ist proportional der Summe

$(E_F + E_{Hsr})$; E_F = Eigenextinktion der Uricase

E_{Hsr} = Eigenextinktion der Harnsäure

Es gilt also:

$$Hsr = f (E_F + E_{Hsr});$$

f = Proportionalitätsfaktor

2. Da der Extinktionskoeffizient für eine Lösung von 1 µg/ml Harnsäurekonzentration in der 1 cm-Küvette 0,0745 beträgt, ist die Konzentration der Harnsäure im Versuchsansatz:

$$(a) \quad Hsr = f \cdot \frac{E_F + E_{Hsr}}{0,0745} \quad \mu g/ml;$$

3. Unter Berücksichtigung der Verdünnung und Aufrundung des Extinktionskoeffizienten berechnet sich daraus die Harnsäurekonzentration im Plasma:

$$(b) \quad H_{sr} = \frac{(E_F + E_{Hsr}) \cdot \overset{B)}{3} \cdot \overset{G)}{25} \cdot \overset{D)}{100}}{\underset{A)}{0,075} \cdot \underset{\beta)}{2} \cdot \underset{\gamma)}{1} \cdot \underset{\delta)}{1000}} \quad \text{mg\%};$$

Erläuterungen der Buchstaben in Formel (b):

A) = aufgerundeter Extinktionskoeffizient
($E = 0,0745$; $\sim 0,075$)

$\frac{B)}{\beta)}$ = 2 ml Plasma und 1 ml Uricasegebrauchslösung ergeben 2 Anteile Plasma in 3 Gesamtanteilen; also eine Verdünnung von 2:3; zur Ermittlung der wahren Harnsäurekonzentration muß diese Verdünnung durch Multiplikation mit 3/2 eliminiert werden.

$\frac{G)}{\gamma)}$ = Bei der Vorverdünnung wird 1 ml Plasma mit Puffergebrauchslösung aus 25 ml verdünnt (vgl. IV. l. d.). Diese Verdünnung muß durch Multiplikation mit 25/1 berücksichtigt werden.

$\delta)$ = Der Faktor 1000 dient dazu, die Dimension $\mu\text{g/ml}$ in Formel (a) in mg/ml umzurechnen.

D) = Der Faktor 100 dient zur Umrechnung der Dimension $\mu\text{g/ml}$ in Formel (a) in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Multiplikation mit D)/ $\delta)$ ergibt also eine Umwandlung der Dimension $\mu\text{g/ml}$ in $\text{mg}/100 \text{ ml}$ (mg%).

4. Durch Kürzen ergibt sich aus (b):

$$(c) \quad H_{sr} = \frac{(E_F + E_{Hsr}) \cdot 100}{2} \quad \text{mg\%}$$

2. Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff-N

a) Allgemeines

Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma wurden mit Hilfe eines Autoanalyzers der Firma Technicon Co.Ltd. London (normaler Zwei-Straßen-Autoanalyzer, Baujahr 1969) bestimmt. Folgende Methoden kamen dabei zur Anwendung:

b) Bestimmung der Kreatininkonzentration im Plasma

Zur Bestimmung wurde die J a f f e - Reaktion verwendet.

Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure eine rotbraune Farbe, deren Intensität bei 505 nm (Nanometer) photometrisch bestimmt werden kann. Diese Methode ist eine Modifikation der automatischen Bestimmung nach FOLIN und WU 1949, die von STEVENS et al. 1961 (37) abgeändert wurde.

c) Bestimmung der Harnstoff-N-Konzentration im Plasma

Setzt man Harnstoff-N mit Diacetylmonoxim und Eisenalaun um, entsteht ein Farbstoff, der Licht zwischen den Wellenlängen 475 nm und 570 nm absorbiert. Diese Absorption kann kolorimetrisch gemessen werden. Diese automatische Methode der Harnstoff-N-Bestimmung wurde beschrieben von MARSH et al. 1957 (26) und SKEGGS 1957 (36).

V. Hilfsmittel, die zur Versuchsabwicklung benötigt wurden

Alle während des Versuchsablaufes festgehaltenen Größen wie Extinktionswerte, Harnzeitvolumina und die für die einzelnen Abschnitte geltenden Allopurinolgaben wurden in einem Laborbuch festgehalten.

Die sich daraus ergebenden Sekundärparameter wurden, sofern sie nicht sofort weiter ausgewertet wurden, in ein Doppelheft eingetragen. Im Übrigen wurden während des Versuches folgende Geräte und Reagenzien benötigt:

1. Für die Harnsäurebestimmung verwendetes Material

Fettstift (violett = guter Kontrast) zum Beschriften der Gläser

Parafilm zum Verschließen der Reagenzgläser

Tupfer

Alkohol

Einmalspritzen

Einmalkanülen (1,1 mm Durchmesser)

Zentrifugengläser

Zentrifuge

Reagenzgläser

Reagenzglasständer

Einmalreagenzgläser mit Beschriftungsfläche und Stöpseln zum Einfrieren der Proben nach der Auswertung

Glycinpufferstammlösung (in 1-Liter-Flaschen; 2/3 molar, pH 9,3; zur Haltbarmachung mit Chloroform versetzt)

Meßkolben (1000 ml und 500 ml) für die Glycinpuffergebrauchslösung

Meßkölbchen (50 ml) für die Uricasegebrauchslösung (die Uricasestammlösung wurde in der Originalampulle angesetzt!); (25 ml) für die übliche Verdünnung; (10 ml) für die Verdünnung bei Messungen mit geringen Plasmamengen.

Auslauf- und Enzympipetten (0,1 bis 10 ml)

Eppendorfpipetten

Pipettenspitzen für Eppendorfpipetten (0,2 und 1,0 ml)

pH-Meter

Uricäse (1 bis 2 Ampullen pro Meßtag je nach Menge des Bestimmungsgutes); Uricase L Ö W E N S Lot A 16 A, 91134031700 Y, 75 Units (L e o Pharmaceutical Products, Kopenhagen) (Deutsche Vertretung: Löwens Pharma Düsseldorf, GmbH & Co. KG, 4 Düsseldorf, Himmelgeisterstr. 63-65)

Standardserum - S e r o n o r m ^R
(6,3 mg% Harnsäurekonzentration)

Quarzküvetten (1 cm Schichtdicke)

Eppendorf-Photometer (Spectralphotometer - Z e i s s)

2. Material für die Allopurinolgabe

Allopurinoltabletten (Z y l o r i c ^R)

Wir benötigten insgesamt 3 x 3 x 16 (Tabletten x Versuchsperson x Tage) = 624 Tabletten.

Gläser

(50 Stück mit Schraubverschluß) für die Allopurinoltabletten

3. Material für die RNS-Zufuhr

RNS-Hefe

(Biochemika B o e h r i n g e r, Tutzing/Ammersee)

Wir benötigten 3 x 13 x 32 (g x Versuchspersonen x Tage) = 1248 g RNS-Hefe.

Oblatenkapseln zur Einnahme der RNS-Hefe

(je 12 Kapseln für 3 g RNS-Hefe)

Wir verbrauchten 4992 Oblatenkapseln.

1 Analysenwaage

Gläser (100 Stück mit Schraubverschluß)

1 Glas für jeweils 12 RNS-Tabletten.

4. Für die Diät verwendetes Material

1 Großküchen-Mixgerät (ca. 25 l Fassungsvermögen zur Zubereitung der Formeldiät)

Gewachste Tüten (ca. 500 ml Fassungsvermögen) zur Verabreichung der Formeldiät.

Wir benötigten 16×32 (Tüten/Taf $\times$ Tage) = 512 Tüten.

Heftapparat zum Verschließen der Tüten

Vollkornbrot (60 g pro Tag pro Person)

Es wurden insgesamt 24960 g Brot gebraucht. Ein Päckchen wiegt 500 g. Wir verbrauchten also $24960 : 500 = 49,92 = 50$ Päckchen Vollkornbrot der Firma Battscheider.

Hipp-Diät

Wir bestellten: 84 x Kraftbrühe mit Fleischeinlage, 84 x Lammfleisch mit Bohnen und Kartoffeln, 84 x Weincreme mit Pfirsichen, 252 x Rindslede mit Gemüse und Kartoffeln, 182 x Gulaschsuppe, 168 x Kalbsfricassee mit Spaghetti, 84 x Orangencreme mit Mandarinen, 84 x pikanter Geflügelsalat, 168 x klare Ochsenschwanzsuppe, 168 x Hühnerfrikassee mit Reis und Erbsen, 84 x feines Pflaumendessert, 168 x Rehbraten mit Spätzle, 84 x Apfelkompott, 84 x Hühnerbrühe mit Fleischeinlage, 84 x Bouillon mit Leberspätzle, 84 x Dorsch auf portugiesische Art, 84 x Obstsalat, 84 x Hühnchen in Weinaspik, 84 x Pasta-asciutta, 84 x Kalbsschnitten mit Speisemais und Kräutersoße, 84 x Birnenkompott, 84 x Preiselbeer-Apfelkompott.

(14 Versuchspersonen)

Wir verbrauchten: (13 Versuchspersonen)

65 x Kraftbrühe mit Fleischeinlage, 65 x Lammfleisch mit Bohnen und Kartoffeln, 65 x Weincreme mit Pfirsichen, 182 x Rindslede mit Gemüse und Kartoffeln, 143 x Gulaschsuppe, 117 x Kalbsfrikassee mit Spaghetti, 65 x Orangencreme mit Mandarinen, 65 x pikanter Geflügelsalat, 117 x klare Ochsenschwanzsuppe, 117 x

Hühnerfricassee mit Reis und Erbsen, 65 x feines
Pflaumendessert, 117 x Rehbraten mit Spätzle, 65 x
Apfelkompott, 65 x Hühnerbrühe mit Fleischeinlage,
52 x Bouillon mit Leberspätzle, 52 x Dorsch auf
portugiesische Art, 52 x Obstsalat, 65 x Hühnchen
in Weinaspik, 52 x Pasta-asciutta, 52 x Halbsschnit-
ten mit Speisemais und Kräutersoße, 52 x Birnen-
kompott, 52 x Preiselbeer-Apfelkompott.

Zur Zubereitung der Formeldiät benötigten wir:

Magermilchpulver	16,4 kg
Dextrosepulver	59,8 kg
Haselnüsse	11,0 kg
Haferflocken	43,5 kg
Äpfel	27,2 kg
Orangen	30,0 kg, ohne Schale 27,2 kg
Bananen	22,0 kg, ohne Schale 17,1 kg
Speiseöl (Livio)	24,5 kg

C. ERGEBNISSE

I. Verhalten der Harnsäure im Plasma

1. Plasmaharnsäurespiegel bei den Versuchspersonen der Gruppe I (n = 7) -----

Die Einzelwerte des Harnsäurespiegels im Plasma, die Mittelwerte und mittleren Fehler an den Meßtagen sind für Gruppe I in Tabelle V zusammengestellt.

Das Verhalten der Harnsäure im Plasma mit den nummerierten Einzelwerten der Versuchspersonen der Gruppe I ist aus Abbildung I ersichtlich.

Am ersten Meßtag wurde unter freigewählter Kost eine mittlere Konzentration der Harnsäure im Plasma von 4,25 mg% ($\pm 1 = 0,74$ mg%) (3,35 bis 5,10 mg%) gefunden. Dieser Wert liegt in dem von ZÖLLNER 1963 (44) angegebenen Normalwertbereich der Plasmaharnsäurekonzentration. Nach neuesten Ergebnissen sind die Durchschnittswerte der Harnsäurekonzentration im Plasma in Süddeutschland für Männer um 24 % und für Frauen um 7,4 % gestiegen. Die Mittelwerte eines Normalkollektivs betragen 6,00 mg% für Männer (1963: 4,84 mg%) und 4,35 mg% für Frauen (1963: 4,05 mg%) (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1973 (16)). Der Ausgangswert liegt damit weiterhin im Normalbereich.

Unter den Ernährungsbedingungen des Versuches und einer zusätzlichen Purinbelastung von 3 g RNS-Hefe pro Person/die, d.h. also einer täglichen Purin-N-Zufuhr von insgesamt 506,9 mg (487,9 bis 524,7 mg, $s = 9,20$ mg), stieg die Plasmaharnsäurekonzentration bis zum 3. Versuchstag auf 6,06 mg% um 1,81 mg%. Dies entspricht einem Anstieg um 42,5 %.

Sie erreichte am 5. Versuchstag Werte von 6,31 mg%. Am 8. Tag war sie mit 6,16 mg% nur geringfügig niedriger geworden. Der Anstieg von 4,25 mg% auf 6,31 mg% entspricht einer Zunahme um 48,5 % bzw. auf 148,5 % des Ausgangswertes.

Aus der Tatsache, daß die Plasmaharnsäurekonzentration am 3. Tag 6,06 mg%, am 5. Versuchstag 6,31 mg% und am 8. Tag 6,16 mg% betrug, daß also Änderungen der Plasmaharnsäurespiegel um weniger als 1,5 % aufgetreten waren (die außerdem keine gleich gerichtete Tendenz aufwiesen), leiteten wir das sichere Erreichen eines konstanten Spiegels ("steady-state") für den 8. Versuchstag ab.

Aufgrund der geringen Anstiegssteilheit vom 3. bis zum 5. Versuchstag hatten wir (um durch geringe Versuchsdauer die Belastung der Versuchspersonen gering zu halten) den Beginn der Allopurinoleinnahme für den 8. Versuchstag vorgesehen. Nach der Verlaufskurve der Harnsäurespiegel (vgl. Abbildung I und III) erwies sich dies nachträglich als richtig.

Am 10. Versuchstag war unter der Wirkung von Allopurinol (3 x 100 mg/die, über den Tag verteilt morgens, mittags und abends) die Harnsäurekonzentration im Plasma bereits unter den Ausgangswert vom 1. Tag auf 4,12 mg% gefallen. Am 12. Tag waren bereits 3,16 mg% erreicht. Das sind -23,3 % Abweichung in Bezug auf den Ausgangswert unter freigewählter Kost. Der Abfall des Harnsäurespiegels vom 8. Tag bis zum 12. Tag betrug 2,90 mg%, das sind 48,7 % bezogen auf den "steady-state" unter Purin-N-Belastung (6,16 mg%), das sind in Bezug auf den Harnsäurespiegel unter Allopurinolgabe von 3,16 mg% (am 12. Tag) 94,9 %.

Um das Erreichen eines "steady-state" zu sichern, sollte das Allopurinol erst mit dem Ende des 15. Tages abgesetzt werden. Voraussetzung dafür war, daß der Harnsäureplasmaspiegel vom 15. Tag nicht wesentlich von dem des 12. Tages abwich. Die Harnsäurekonzentration am 15. Tag betrug 3,11 mg%; das bedeutet eine Änderung gegenüber dem Wert vom 12. Tag (3,16 mg%) um 1 % in 3 Tagen. Ein konstanter Harnsäurespiegel ("steady-state") im Plasma war demnach erreicht.

Am 16. Versuchstag betrug der gemessene Mittelwert des Plasmaharnsäurespiegels 3,47 mg%. Dieser geringe Anstieg könnte bereits auf das Absetzen des Synthesehemmers zurückzuführen sein. Einen Tag später waren 4,23 mg% erreicht, am 19. Tag 6,87 mg%. Der Anstieg des Harnsäurespiegels betrug 3,76 mg%, das sind 121 % in Bezug auf 3,11 mg% als Ausgangswert.

Am 22. Versuchstag war die mittlere Harnsäurekonzentration im Plasma auf 6,28 mg% abgesunken. Dies war auf einen Fehler von Versuchsperson Nr. 11 zurückzuführen, die nach eigenen Angaben am Tag zuvor vergessen hatte, die RNS-Tabletten einzunehmen (die Einzelwerte gehen aus Tabelle V und Abbildung I hervor). Die Schwankung war für die gesamte Gruppe jedoch nicht signifikant.

Sowohl am 24. als auch am 25. Versuchstag wurde der Harnsäureplasmaspiegel bestimmt. Mit 6,89 mg% entsprach der Mittelwert der Harnsäureplasmakonzentration vom 24. Tag dem Erreichen eines "steady-state" vom 19. bis zum 24. Tag. Daraufhin wurde vom 25. Tag an wieder Allopurinol gegeben (dieses Mal 3 x 100 mg morgens auf einmal). Die Konzentration der Harnsäure im Plasma lag an diesem Tag bei 6,58 mg%.

Am 4.2.1972, dem 26. Versuchstag, erreichte der Harnsäurespiegel 5,48 mg%, am 29. Tag erreichte er 3,46 mg%.

Der Abfall auf 3,46 mg% betrug 3,12 mg%, das sind 46,5 % in Bezug auf den Ausgangswert von 6,58 mg% oder zum besseren Vergleich mit dem Anstieg 90,5 % in Vergleich zum Endwert von 3,46 mg%.

Am 31. und 33. Versuchstag konnte mit 3,71 und 3,69 mg% ein konstanter Harnsäureplasmaspiegel nachgewiesen werden.

Am 32. Tag wurden Allopurinol, Basis- und Formeldiät sowie die RNS-Gaben zum letzten Mal verabreicht.

3 Tage danach, am 14.2.1972, wurde eine letzte Messung durchgeführt. Ein mittlerer Harnsäurespiegel im Plasma von 3,64 mg% ergab allerdings keinen signifikanten Anstieg gegenüber dem Wert vom 33. Versuchstag.

GRUPPE I																			
Lfd.Nr.	Versuchspersonen Name	1	3	5	8	10	12	15	16	17	19	22	24	25	26	29	31	33	36
1	H.G.	3,45	5,90	5,75	5,00	3,30	2,30	2,60	3,15	3,95	4,45	5,05	4,95	5,25	3,75	2,95	2,75	2,75	2,95
4	F.D.	4,90	4,65	5,55	5,50	2,65	2,35	2,05	2,60	3,35	7,05	6,50	6,55	6,35	5,35	1,80	2,60	2,55	3,65
7	G.J.	3,75	4,85	6,30	5,40	3,70	2,65	2,90	3,25	4,60	7,95	6,55	6,30	7,45	6,60	4,00	4,00	3,95	3,10
8	F.P.	4,30	4,55	6,30	6,65	4,60	3,30	3,15	3,45	4,30	6,50	6,90	6,20	6,80	5,20	3,55	3,80	3,80	4,30
9	A.J.	4,90	8,90	7,10	6,95	5,25	4,30	3,85	4,00	4,50	7,55	7,05	7,45	7,55	6,35	4,55	4,50	4,50	3,75
10	K.F.	5,10	7,05	7,40	7,40	5,15	4,10	3,85	4,40	4,75	9,20	7,55	8,40	7,25	6,50	4,30	4,40	4,45	4,00
11	H.K.	3,35	6,50	5,75	6,20	4,20	3,15	3,35	3,45	4,15	5,40	4,40	8,35	5,40	4,60	3,10	3,90	3,80	3,75
Mittelwert		4,25	6,06	6,31	6,16	4,12	3,16	3,11	3,47	4,23	6,87	6,28	6,89	6,58	5,48	3,46	3,71	3,69	3,64
mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$)		0,28	0,60	0,22	0,33	0,36	0,30	0,24	0,22	0,12	0,61	0,41	0,47	0,36	0,41	0,36	0,28	0,29	0,18

TABELLE V

Harnsäurespiegel im Plasma (mg.%), Mittelwert ($\bar{x}$), mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) an 36 Versuchstagen
bzw. 18 Meßtagen, bei 7 Versuchspersonen der Gruppe I

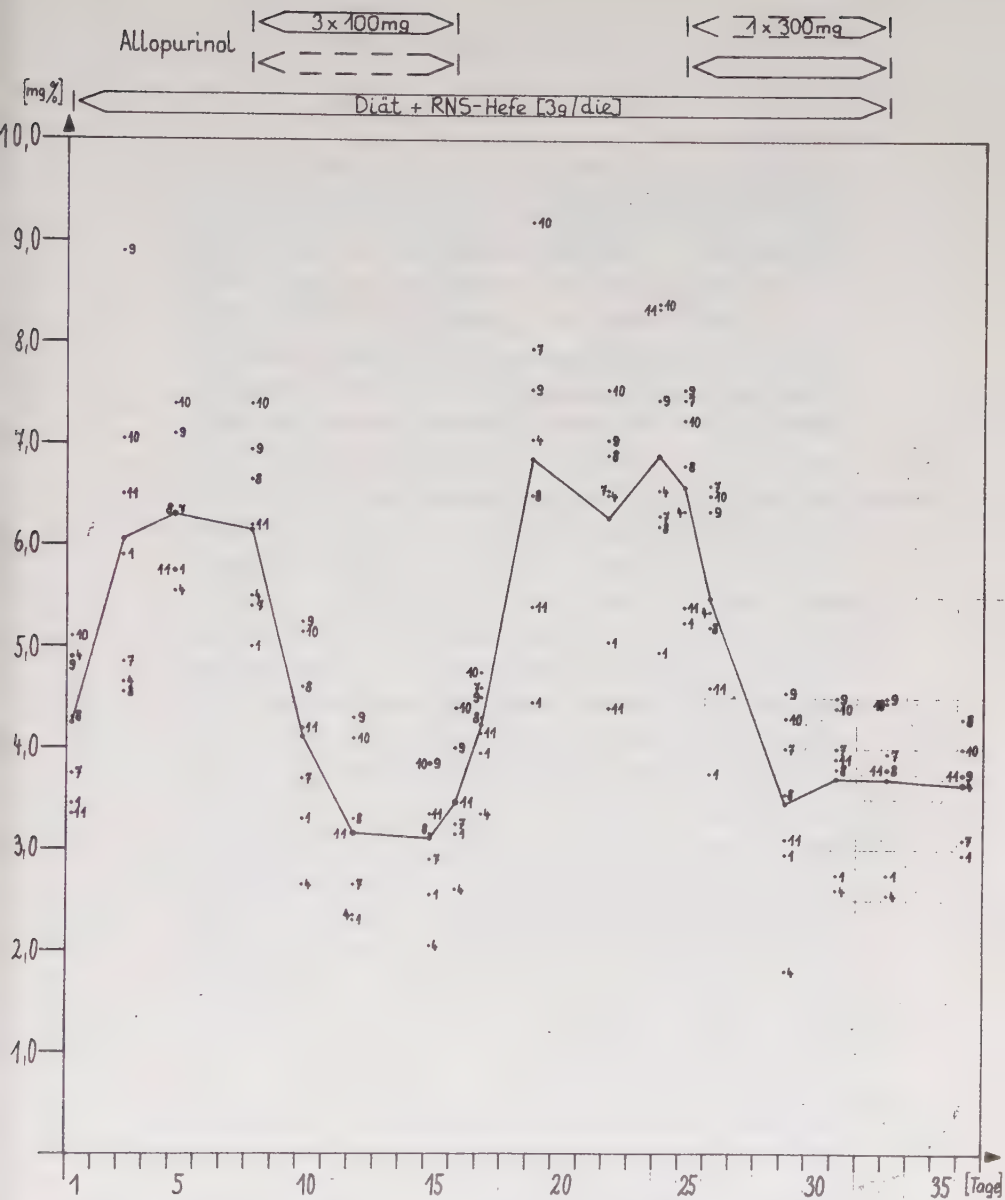


Abbildung I

Verhalten der Harnsäure im Plasma (mg %)
 Einzelwerte (mit Nummern der Versuchspersonen)
 und Mittelwerte der Gruppe I ($n = 7$)

2. Plasmaharnsäurespiegel bei den Versuchspersonen der Gruppe II (n = 6)-----

In Tabelle VI sind der Harnsäurespiegel im Plasma der Einzelpersonen, die Mittelwerte und der mittlere Fehler an den Meßtagen für Gruppe II zusammengestellt.

Abbildung II zeigt das Verhalten der Harnsäure im Plasma mit den numerierten Einzelwerten der Versuchspersonen von Gruppe II. In dieser Gruppe waren die Normalwerte von Anfang an etwas höher als in Gruppe I.

Der Ausgangswert des Harnsäurespiegels im Plasma lag mit 4,58 mg% (3,80 bis 6,50 mg%, $\pm s = 0,99$) im selben Bereich wie der Wert der Gruppe I (4,25 mg%, $\pm s = 0,74$ mg%).

Unter purinkonstanter Kost und RNS-Zufuhr wurden am 3. Versuchstag 6,54 mg% und am 5. Tag 6,70 mg% erreicht. Der Anstieg betrug 2,12 mg%, das sind 46,3 % in Bezug auf den Ausgangswert von 4,58 mg%. Der Anstieg vom 1. zum 3. Tag betrug bereits 42,8 %.

Am 8. Versuchstag wurde gleichzeitig mit Gruppe I mit der Allopurinolgabe (hier 3 x 100 mg morgens auf einmal) begonnen. Die mittlere Konzentration der Harnsäure im Plasma am Morgen des 8. Tages betrug 6,46 mg%.

Am 10. Tag war der Spiegel auf 4,76 mg% abgesunken. Mit 3,77 mg% war am 12. Tag der Tiefpunkt der Harnsäurekonzentration im Plasma erreicht. Dies ergibt eine Abweichung vom Ausgangswert unter freigewählter Kost (4,58 mg%) von -21,5 mg%.

Der Abfall von 2,69 mg% entsprach 41,6 % in Bezug auf 6,46 mg% (8. Tag) als Ausgangswert und 71,5 % in Bezug auf den Endwert von 3,77 mg%.

Bei einem Harnsäurespiegel von 3,95 mg% am Morgen wurde am 15. Tag zum letzten Mal Allopurinol eingenommen.

Am 16. Tag wurden 4,00 mg% Harnsäurekonzentration im Plasma gemessen. Der 17. Versuchstag brachte eine Konzentration von 4,94 mg% und der 19. Tag von 6,94 mg%. Das bedeutet einen Anstieg von 2,99 mg% oder 76,0 % ausgehend von 3,95 mg%.

Mittlere Plasmaharnsäurespiegel von 6,70 mg% am 22. Tag, 6,39 mg% am 24. Tag und 6,62 mg% am 25. Versuchstag zeigten das Vorliegen eines "steady-state" an.

Vom 25. Versuchstag an wurde wieder Allopurinol verabreicht (3 x 100 mg über den Tag verteilt morgens, mittags und abends).

Am 26. und 29. Versuchstag betrugen die Mittelwerte der Plasmaharnsäurekonzentration 5,70 mg% bzw. 3,27 mg%. Das Absinken um 3,35 mg% entspricht 50,6 % bezogen auf 6,62 mg% oder 102,0 % bezogen auf 3,27 mg%.

Am 31. und 33. Versuchstag wurden Harnsäurekonzentrationen von 3,37 mg% respektive 3,31 mg% im Plasma gemessen.

3 Tage nach Absetzen der gesamten Versuchsbedingungen (am Ende des 32. Tages) konnte am 14.2.1972 ein signifikanter Anstieg in Richtung auf den Ausgangswert (4,58 mg%) mit 4,21 mg% nachgewiesen werden.

GRUPPE II																					
	Versuchspersonen		1	3	5	8	10	12	15	16	17	19	22	24	25	26	29	31	33	36	
	Lfd. Nr.	Name																			
2	H.C.	4,10	6,70	6,35	6,10	4,10	3,25	3,30	3,70	4,60	5,65	6,75	6,25	7,00	6,55	3,30	2,85	2,80	3,65		
3	H.U.	4,65	7,40	6,30	6,30	4,45	3,75	3,80	4,15	5,05	6,00	6,45	5,90	7,40	5,85	3,25	3,05	3,15	3,65		
5	B.G.	3,80	6,35	7,00	7,55	5,00	4,25	4,15	4,10	5,70	7,70	5,85	6,10	5,45	5,10	3,25	3,15	3,15	3,85		
6	B.P.	3,95	6,15	5,95	5,50	4,15	2,80	4,10	3,45	4,20	6,65	5,35	5,15	5,80	4,95	2,05	2,50	2,55	3,15		
12	H.H.	4,45	7,90	7,75	7,10	5,65	4,60	4,40	4,55	5,80	8,20	8,25	8,20	7,55	6,60	3,95	4,10	4,05	5,10		
13	S.G.	6,50	4,75	6,85	6,25	5,25	3,95	3,95	4,05	4,25	7,45	7,55	6,70	6,55	5,15	3,80	4,60	4,15	5,85		
Mittelwert		4,58	6,54	6,70	6,46	4,76	3,77	3,95	4,00	4,94	6,94	6,70	6,39	6,62	5,70	3,27	3,37	3,31	4,21		
mittlerer Fehler (s_x)		0,40	0,33	0,27	0,30	0,26	0,27	0,16	0,16	0,31	0,43	0,33	0,44	0,35	0,31	0,27	0,33	0,27	0,42		

TABELLE VI Harnsäurespiegel im Plasma (mg %), Mittelwert ($\bar{x}$), mittlerer Fehler (s_x) an 36 Versuchstagen

bzw. 18 Meßtagen bei 6 Versuchspersonen der Gruppe II

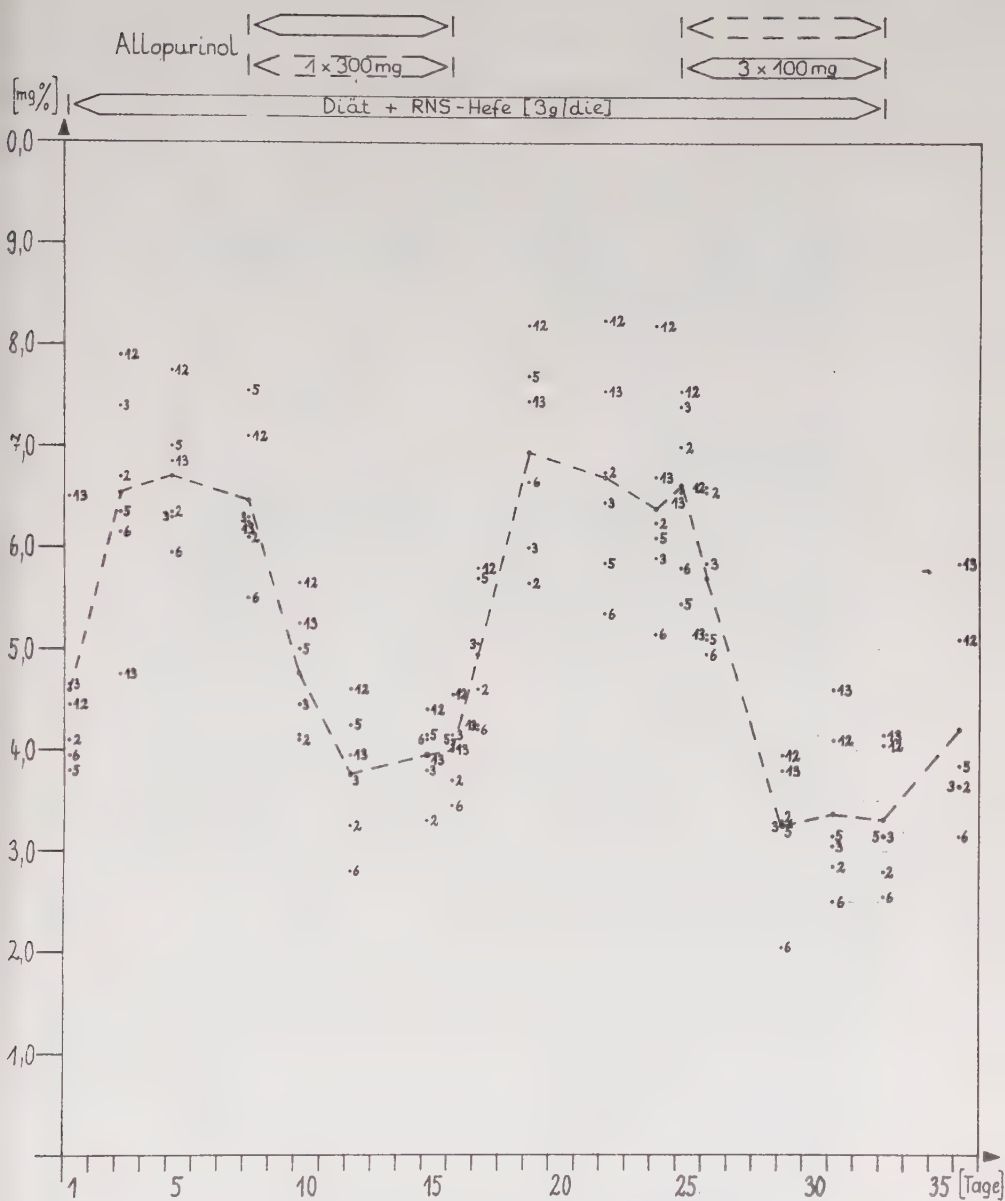


Abbildung II Verhalten der Harnsäure im Plasma (mg%)
Einzelwerte (mit Nummern der Versuchspersonen)
und Mittelwerte der Gruppe II (n=6)

3. Vergleich zwischen Gruppe I und Gruppe II

Abbildung III zeigt für beide Gruppen nebeneinander das Verhalten der Harnsäure im Plasma mit Angabe des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$.

Wie bereits unter C.I.2. erwähnt wurde, lagen die Harnsäureplasmaspiegel unter freigewählter Kost in der II. Gruppe im Mittel (um ca. 0,30 mg%) höher als die der Gruppe I.

Im ersten Anstieg liefen die Harnsäurewerte beider Gruppen annähernd parallel, ebenso verhielten sie sich im ersten "steady-state" unter purinkonstanter Kost und RNS-Zulage. Unter Allopurinol-Einwirkung fiel der Plasmaharnsäurespiegel in Gruppe I um 48,7 %, in Gruppe II um 41,6 %. Der folgende "low-level" lag für Gruppe I niedriger als der entsprechende level von Gruppe II.

Ausgehend von den geringgradig unterschiedlichen Ausgangswerten im "steady-state" der Allopurinolwirkung war nun, nach Absetzen von Allopurinol, die Anstiegsteilheit der Harnsäurekonzentration in beiden Gruppen unterschiedlich. Der Anstieg um 76,0 % in Gruppe II war niedriger als der um 121,0 % in Gruppe I.

Im folgenden "steady-state" ohne Allopurinolwirkung lagen die Harnsäurekonzentrationen etwas höher als nach dem ersten Anstieg. Dagegen war kein Unterschied in der Plasmaharnsäurekonzentration der beiden Gruppen festzustellen. Unter Allopurinolgabe (mit vertauschten Dosierungsschemata) verlief der Abfall in beiden Gruppen so gut wie parallel.

Im Gegensatz zu den Harnsäurespiegeln nach der ersten Allopurinolgabe waren dieses Mal die Werte in Gruppe II niedriger als die vergleichbaren in Gruppe I.

Nach Absetzen des Allopurinol, der Diät und der RNS-Zulage stieg die mittlere Konzentration der Harnsäure im Plasma in Gruppe II innerhalb von 3 Tagen deutlich in Richtung auf den Ausgangswert (4,58 mg%) an, während in Gruppe I noch keine Veränderung nachweisbar war.

4. Verhalten des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$ und der Standardabweichung s -----

Der mittlere Fehler betrug mit seinem höchsten Wert in Gruppe I $s_{\bar{x}I} = \pm 0,61$ mg%, mit seinem niedrigsten Wert $s_{\bar{x}I} = \pm 0,18$ mg%. In Gruppe II betrug der mittlere Fehler maximal $s_{\bar{x}II} = \pm 0,73$ mg% und minimal $s_{\bar{x}II} = \pm 0,16$ mg%.

Die entsprechenden Werte der Standardabweichung s betragen für Gruppe I

$$s_{I\max} = \pm 1,61 \text{ mg\%}$$

$$s_{I\min} = \pm 0,48 \text{ mg\%}$$

und für Gruppe II

$$s_{II\max} = \pm 1,05 \text{ mg\%}$$

$$s_{II\min} = \pm 0,39 \text{ mg\%}.$$

Es fiel auf, daß einem höheren Mittelwert des Plasma-harnsäurespiegels eine größere Standardabweichung sowie ein größerer mittlerer Fehler entsprach, und daß mit abnehmendem Mittelwert auch die Standardabweichung und der mittlere Fehler geringer wurden. Die relativen Größen der Standardabweichung s und des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$ verhielten sich entsprechend konstant.

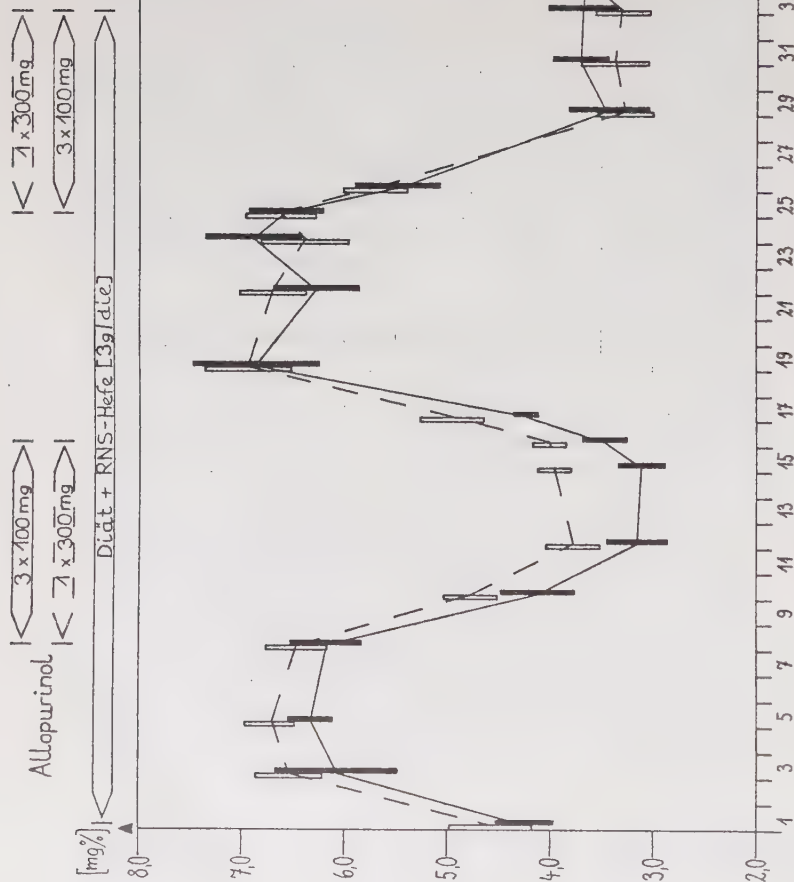


Abbildung III Verhalten der Harnsäure im Plasma (mg%), Mittelwerte, Säulen: mittlerer Fehler; ausgezogene Linie und schwarze Säulen: Gruppe I (n=7); gestrichelte Linie und weiße Säulen: Gruppe II (n=6)

II. Verhalten von Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma

Weder für die RNS- noch für die Allopurinolgaben konnte ein sicherer Einfluß auf die Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma nachgewiesen werden.

Die Verläufe der Kurve der Kreatininkonzentration in Gruppe I und Gruppe II sind zwar sehr ähnlich, lassen aber keinen sicheren Zusammenhang mit dem Versuchsablauf erkennen. Alle Werte liegen im Normbereich.

Bei der Harnstoff-N-Konzentration im Plasma ist ebenfalls kein Zusammenhang mit dem Versuchsablauf zu erkennen. Ein Teil der Harnstoff-N-Werte liegt unterhalb, der Rest im Normbereich.

Der mittlere Kreatinonspiegel der Gruppe I lag bei 0,98 mg% mit Schwankungen von 0,77 mg% bis 1,18 mg%.

In Gruppe II betrug der mittlere Kreatininspiegel 0,95 mg% (0,77 bis 1,28 mg%).

Gruppe I hatte einen mittleren Harnstoff-N-Spiegel von 13,2 mg% (10,5 bis 18,7 mg%). Der mittlere Harnstoff-N-Spiegel in Gruppe II betrug 13,6 mg% (10,6 bis 17,4 mg%).

Die Einzelwerte des Kreatininspiegels im Plasma sowie die Mittelwerte an den Meßtagen gehen für Gruppe I aus Tabelle VII und für Gruppe II aus Tabelle VIII hervor.

Das Verhalten des Kreatinins im Plasma für Gruppe I und II zeigt Abbildung IV.

In Tabelle IX sind die Einzelwerte des Harnstoff-N-Spiegels sowie die Mittelwerte an den Meßtagen für Gruppe I und in Tabelle X für Gruppe II zusammengestellt.

Das Verhalten von Harnstoff-N im Plasma für Gruppe I und II zeigt Abbildung V.

GRUPPE I																			
Versuchspersonen																			
Lfd. Nr.	Name	1	3	5	8	10	12	15	16	17	19	22	24	25	26	29	31	33	36
1	H.G.	2,2	0,9	0,5	0,75	1,0	0,95	0,9	1,0	0,95	0,8	1,0	0,7	1,0	1,0	1,0	0,9	0,8	0,85
4	F.D.	0,8	1,0	0,55	0,9	1,0	0,95	0,9	0,95	0,95	0,7	0,8	0,7	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7	0,75
7	G.J.	0,8	1,15	0,75	0,9	1,0	1,0	1,2	0,95	0,9	0,8	0,6	0,8	0,9	1,0	1,0	0,8	0,7	0,8
8	F.P.	0,8	1,1	1,05	0,55	1,25	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	0,85	0,9	1,1	1,2	1,1	1,0	0,85	0,9
9	A.J.	0,95	1,2	0,9	0,6	1,4	1,25	1,25	1,3	1,2	1,05	1,1	1,0	1,0	1,2	1,3	0,95	1,0	1,0
10	K.F.	0,85	0,9	0,7	0,75	1,45	1,2	1,15	1,2	1,1	1,05	1,0	0,9	1,05	1,2	1,2	1,0	0,9	0,95
11	H.K.	1,1	1,1	1,05	0,95	1,15	1,7	0,95	1,05	1,0	0,9	0,85	0,8	1,05	1,0	1,1	0,85	0,8	0,85
Mittelwert		1,07	1,05	0,63	0,77	1,18	1,31	1,06	1,08	1,03	0,90	0,89	0,83	1,01	1,07	1,09	0,90	0,82	0,87

TABELLE VII Kreatininpiegel im Plasma (mg%), Mittelwerte, 36 Versuchstage, 18 Meßtage, 7 Versuchspersonen, Gruppe I

GRUPPE II

Versuchspersonen		1	3	5	8	10	12	15	16	17	19	22	24	25	26	29	31	33	36
Lfd. Nr. Name																			
2	H.C.	1,6	0,9	0,85	0,95	1,0	1,0	1,0	1,0	0,95	0,8	0,85	0,7	0,95	1,1	1,1	0,85	0,8	0,9
3	H.U.	0,7	0,9	0,8	0,95	1,05	1,0	1,0	1,05	1,0	0,85	0,95	0,8	1,0	1,1	1,1	0,9	0,85	0,85
5	B.G.	0,95	1,05	0,7	0,75	1,1	1,05	1,0	0,95	0,95	0,85	0,75	0,75	0,9	1,0	0,95	0,8	0,65	0,75
6	B.P.	0,95	0,85	0,9	0,8	1,2	1,1	1,1	1,1	1,05	0,9	0,8	0,85	0,95	1,05	1,1	0,85	0,7	0,75
12	H.H.	1,1	0,95	0,9	0,9	1,25	1,85	1,1	1,05	1,05	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1	1,15	0,85	0,8	0,8
13	S.G.	0,85	1,05	0,95	0,9	1,0	1,7	1,0	0,95	1,0	0,85	0,85	0,8	0,75	0,8	1,1	0,9	0,8	0,85
Mittelwert		1,03	0,95	0,85	0,87	1,10	1,28	1,03	1,01	1,00	0,86	0,85	0,80	0,91	1,03	1,08	0,86	0,77	0,82

TABELLE VIII Kreatininspiegel im Plasma (mg%), Mittelwerte, 36 Versuchstage, 18 Meßtage,
6 Versuchspersonen, Gruppe II

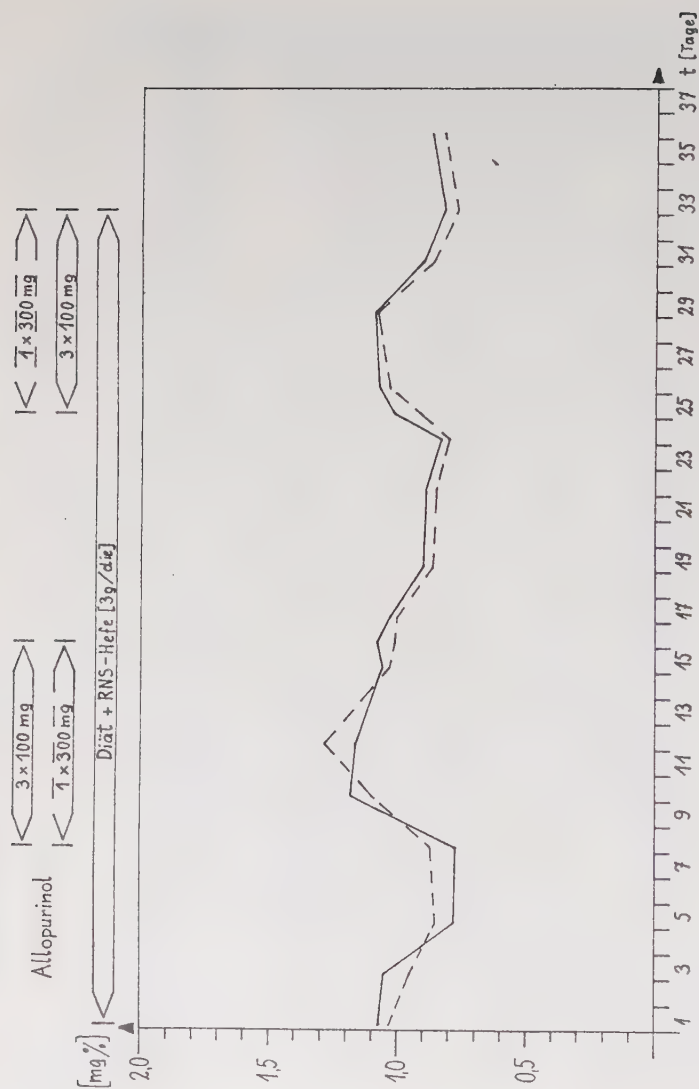


Abbildung IV Verhalten von Kreatinin im Plasma (mg%), Mittelwerte, ausgezogene Linie: Gruppe I (n=7); gestrichelte Linie: Gruppe II (n=6)

GRUPPE I

Versuchspersonen Lfd. Nr.	Name	1	3	5	8	10	12	15	16	17	19	22	24	25	26	29	31	33	36
1	H.G.	11	155	9	14	14,5	16	16	14	17	15	16,5	13,5	15	12	15	14	16,5	15,5
4	F.D.	12	19,5	9,5	12,5	16,5	15	14,5	12	14	15	16,5	15	12,5	10	15,5	17,5	18	19
7	G.J.	12	20,5	9,5	10	10,5	12	17,5	9,5	10,5	7	9,5	7	9,5	6,5	8,5	11	10	11
8	F.P.	11	18	14	7,5	15	17	16	13	15	15,5	16	13,5	10,5	15	17	14,5	16,5	13
9	A.J.	14	19,5	9,5	8	14	13,5	15	12,5	14	13,5	15	12	9	13	15	10,5	15	12,5
10	K.F.	15,5	15,5	13,5	11	14,5	11	12,5	12	13,5	13	13,5	12	11,5	12,5	15,5	20	17	17
11	H.K.	16	22,5	11,5	10,5	11	15	10	10,5	10,5	9	14	9	11	6,5	11	14	10	9,5
Mittelwert		13,1	18,7	10,9	10,5	13,7	14,2	14,5	11,9	13,5	12,6	14,4	11,7	11,3	10,8	13,2	14,5	14,7	13,9

TABELLE IX Harnstoff-N-Spiegel im Plasma (mg%), Mittelwerte, 36 Versuchstage, 18 Meßtage,
7 Versuchspersonen, Gruppe I

GRUPPE II																				
	Versuchspersonen		1	3	5	8	10	12	15	16	17	19	22	24	25	26	29	31	33	36
	Lfd. Nr.	Name																		
2	H.C.	8,5	16,5	12	12,5	13	13,5	13,5	13	13,5	12	14	12	10,5	10,5	17,5	14,5	12	10	
3	H.U.	14	15	13	12,5	15	16	16	14,5	16	15,5	18	17	16,5	14,5	17,5	21,5	17	19	
5	B.G.	13	18	9,5	7	11	13,5	11	10,5	10,5	12	13	8	9,5	6	15	12	12	13	
6	B.P.	15	14,5	13	13	12	16	11,5	14	13	13	13,5	11	13	11	13,5	15,5	16	12	
12	H.H.	14	20	17	11	19	11	11	22,5	17,5	17	18	21	19	9,5	17	18,5	15,5	20	13,5
13	S.G.	12	20,5	9,5	10	9,5	14,5	9,5	9,5	11	10	18	9	13,5	5	9,5	9,5	9	14	
	Mittelwert	12,8	17,4	12,3	11,0	13,3	14,1	14,0	13,2	13,5	13,4	16,3	12,7	12,1	10,7	15,3	14,8	14,3	13,6	

TABELLE X Harnstoff-N-Spiegel im Plasma (mg%), Mittelwerte, 36 Versuchstage, 18 Meßtage,
6 Versuchspersonen, Gruppe II

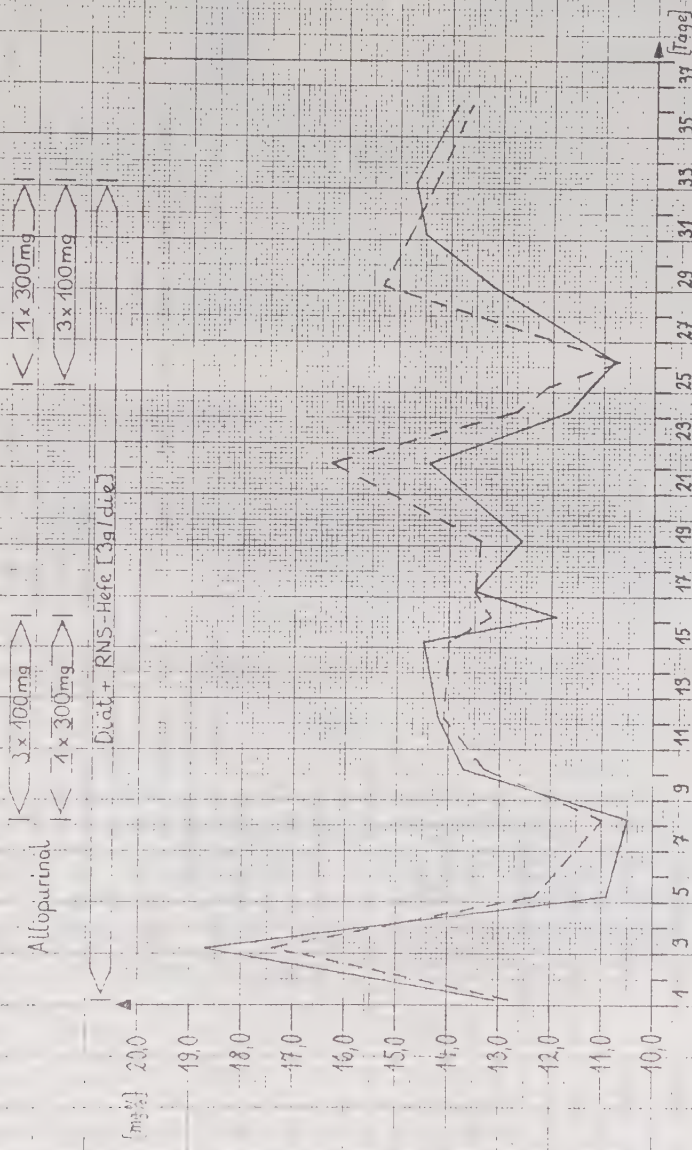


Abbildung V

Verhalten von Harnstoff-N im Plasma (mg%) Mittelwerte, ausgezogene

Linie: Gruppe I (n=7), gestrichelte Linie: Gruppe II (n=6)

III. Signifikanzberechnung

1. Allgemeines

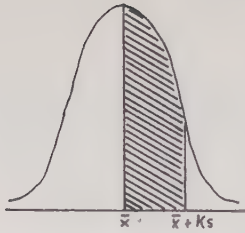
Für das Versuchsergebnis entscheidend ist der Vergleich der Harnsäureplasmaspiegel an den Versuchstagen, an denen durch Allopurinolgabe ein "steady-state" erreicht wurde.

Es wurden Tage unter Allopurinoldosierung A (3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt morgens, mittags und abends) verglichen mit Tagen unter Allopurinoldosierung B (3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal). Es wurden folgende Tage gegenübergestellt:

Innerhalb Gruppe I und II der 12. (Dosierung A) und 29. Versuchstag (Dosierung B), der 15. (Dosierung A) und 31. Versuchstag (Dosierung B) sowie der 16. (Dosierung A) und der 33. Versuchstag (Dosierung B). Ferner wurden einander die Harnsäureplasmaspiegel beider Gruppen an folgenden Tagen gegenübergestellt:

Gruppe I (Dosierung A) und Gruppe II (Dosierung B) vom 12. Tag, 15. und 16. Tag,
Gruppe I (Dosierung B) und Gruppe II (Dosierung A) vom 29., 31. und 33. Versuchstag.

Die Wirkung der beiden Allopurinoldosierungen kann also aufgrund der Versuchskonzeption vierfach geprüft werden: Je einmal innerhalb jeder Gruppe und je einmal zwischen beiden Gruppen mit jeweils vertauschten Dosierungsschemata.



Für eine große Zahl von
Stichproben gilt:

Das Wahrscheinlichkeitsintegral ist identisch mit dem Anteil der schraffierten Fläche (zwischen $\bar{x}$ und der k -fachen Standardabweichung ($\bar{x} + ks$)) an der Gesamtfläche der Normalkurve.

Dies gilt nicht für kleine Stichproben mit einer Anzahl der Freiheitsgrade $\nu = n - 1 = 200$ wie in unserem Versuch.

Hier gilt die Student-Verteilung anstatt der Normalverteilung, d.h., anstelle der aus der Normalverteilung abgeleiteten k -Werte müssen hier die t -Werte verwendet werden, die auf der Student-Verteilung beruhen. Diese t -Werte, die wir im t -Test errechnen, sind wie k Vielfache von $s_{\bar{x}}$, sind aber zusätzlich von der Zahl der Freiheitsgrade ($\nu =$ Stichprobenumfang $n - 1$) abhängig. Die Werte von t sind bei gleicher Irrtumswahrscheinlichkeit um so größer, je kleiner die Zahl der Freiheitsgrade ist.

Für unsere beiden Gruppen beträgt die Zahl der Freiheitsgrade:

Für Gruppe I: $\nu = n - 1 = 7 - 1 = 6$

Für Gruppe II: $\nu = n - 1 = 6 - 1 = 5$

Nach der Tabelle der Signifikanzschwellen nach Student betragen die Werte für t bei $\nu = 6$ 2,447 bzw. 3,707 und bei $\nu = 5$ 2,571 bzw. 4,032 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bzw. 1 %.

Nach der Formel $\bar{x} \pm t \cdot s_{\bar{x}}$ läßt sich nun angeben, in welchem Bereich jeder Mittelwert $\bar{x}$ mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % bzw. 99 % liegt, je nachdem welcher der beiden angeführten t-Werte eingesetzt wird.

Als Beispiel seien die Mittelwerte des Harnsäureplasmaspiegels unter freigewählter Kost herausgegriffen. Sie betragen 4,25 ($\pm s = 0,74$) mg% für Gruppe I und 4,58 mg% ($\pm s = \pm 0,99$) für Gruppe II.

Da

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}},$$

gilt für Gruppe I

$$s_{\bar{x}_I} = \frac{0,74}{\sqrt{7}} = 0,28 \text{ mg\%}$$

und für Gruppe II

$$s_{\bar{x}_{II}} = \frac{0,99}{\sqrt{6}} = 0,40 \text{ mg\%}.$$

Für Gruppe I ergibt sich:

$$\bar{x}_I \pm t \cdot s_{\bar{x}_I} = 4,25 \pm 2,447 \cdot 0,28 \text{ [mg\%]} = 4,25 \pm 0,69 \text{ [mg\%]}$$

Für Gruppe II ergibt sich:

$$\bar{x}_{II} \pm t \cdot s_{\bar{x}_{II}} = 4,58 \pm 2,571 \cdot 0,40 \text{ [mg\%]} = 4,58 \pm 1,03 \text{ [mg\%]}$$

Das bedeutet, der tatsächliche Mittelwert des Plasmaharnsäurespiegels liegt unter einer Wahrscheinlichkeit von 95 % in Gruppe I im Bereich $4,25 \pm 0,69$ mg% und in Gruppe II im Bereich $4,58 \pm 1,03$ mg%.

Dieser Bereich kann ebenso für alle anderen Mittelwerte mit 95 oder 99 % Vertrauenswahrscheinlichkeit bzw. 5 bzw. 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben werden.

2. Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$

Als Beispiel werden wieder die Harnsäureplasmaspiegel unter freigewählter Kost (Meßwerte vom ersten Versuchstag) verwendet. Für alle anderen Versuchstage gilt der gleiche Rechengang.

a) Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$

$\bar{x}$ = Summe der Einzelwerte

Zahl der Meßwerte = $\frac{S(x)}{n}$

Gruppe I (n = 7):

3,45 mg%
4,90 mg%
3,75 mg%
4,30 mg%
4,90 mg%
5,10 mg%
3,35 mg%

29,75 mg% : 7 =

4,25 mg% = $\bar{x}_I$
=====

Gruppe II (n = 6):

4,10 mg%
4,65 mg%
3,80 mg%
3,95 mg%
4,45 mg%
6,50 mg%

27,45 mg% : 6 =

4,58 mg% = $\bar{x}_{II}$
=====

b) Errechnung der Standardabweichung s

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} \quad (S_x = S(x-\bar{x})^2 = \text{Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert})$$

Gruppe I:

$(x-\bar{x})$	$(x-\bar{x})^2$
-0,80	0,64
0,65	0,42
-0,50	0,25
0,05	0,00
0,65	0,42
0,85	0,72
-0,90	0,81
	3,26 = S_{x_I}

Gruppe II:

$(x-\bar{x})$	$(x-\bar{x})^2$
-0,48	0,23
0,07	0,01
-0,78	0,61
-0,63	0,40
-0,13	0,02
1,92	3,69
	4,96 = $S_{x_{II}}$

$$s_I = \sqrt{\frac{S_{x_I}}{n-1}} = \sqrt{\frac{3,26}{6}} = 0,74 \text{ mg\%}$$

=====

$$s_{II} = \sqrt{\frac{S_{x_{II}}}{n-1}} = \sqrt{\frac{4,96}{5}} = 0,99 \text{ mg\%}$$

=====

c) Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Gruppe I: $s_{\bar{x}_I} = \frac{s_I}{\sqrt{7}} = 0,28 \text{ mg\%}$

Gruppe II: $s_{\bar{x}_{II}} = \frac{s_{II}}{\sqrt{6}} = 0,40 \text{ mg\%}$

3. Der t-Test

(Voraussetzungen und allgemeiner Rechengang)

Der t-Test ist nur anwendbar, wenn die Stichprobenvarianzen nicht signifikant verschieden sind. Die Varianzengleichheit kann mit dem F-Test geprüft werden.

a) Rechengang beim F-Test

Für jedes Vergleichspaar muß F bestimmt werden,

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2},$$

wobei

$$s^2 = \frac{S}{n-1}; \quad (S_x = S(x-\bar{x})^2 = \text{Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert})$$

Der errechnete Wert F darf den tabellarisch ermittelten F-Wert (F_{Tab}) nicht überschreiten, nur unter dieser Voraussetzung ist der t-Test anwendbar.

b) Rechengang zur Ermittlung von t für Vergleiche innerhalb eines identischen Kollektivs (Paarvergleich)

Für jede Versuchsperson wird die Differenz $\Delta x = x_1 - x_2$ ihrer beiden Meßwerte an den zu vergleichenden Tagen gebildet. Wir erhalten die Differenzen Δx_1 bis Δx_n ($n=7$ in Gruppe I und $n=6$ in Gruppe II).

Es wird der arithmetische Mittelwert gebildet:

$$\Delta \bar{x} = \frac{S(\Delta x)}{n}$$

$S(\Delta x)$ = Summe aller Differenzen einer Gruppe

Damit errechnet man die Standardabweichung (mittlere quadratische Abweichung) zu:

$$s = \sqrt{\frac{S_y}{n-1}}$$

c) Rechengang zur Ermittlung von t für Vergleiche von Mittelwerten nicht identischer Gruppen

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}}$$

Dabei ist

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}}$$

x_I sind die Einzelwerte aus Gruppe I

x_{II} sind die Einzelwerte aus Gruppe II

$n_I + n_{II} - 2 = (n_I - 1) + (n_{II} - 1) =$ Summe der
Freiheitsgrade

Signifikanz ist gegeben, wenn der errechnete t-Wert den tabellarischen Wert von t für $n_I + n_{II} - 2$ überschreitet oder den negativen Wert unterschreitet.

$$S_x = S(\Delta x - \Delta \bar{x})^2 = \text{Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzeldifferenzen vom Mittelwert}$$

Für die Berechnung mit der Rechenmaschine läßt sich folgender Ansatz verwenden:

$$S_x = S(\Delta x^2) - \frac{[S(\Delta x)]^2}{n}$$

$S(\Delta x^2)$ = Summe der Quadrate aller Einzeldifferenzen einer Gruppe.

Nun wird die Standardabweichung des Mittelwertes (mittlerer Fehler) berechnet:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- (1) Für Werte von $\nu = n-1 \leq 200$ gilt die Student-Verteilung.
 - (2) Für Werte von $\nu = n-1 > 200$ gilt die Normalverteilung; ν = Zahl der Freiheitsgrade
- Für unseren Versuch gilt (1).

Wir bilden nun den Prüfquotienten:

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

Aus der Tabelle der Signifikanzschwellenwerte nach STUDENT erhalten wir für Gruppe I ($\nu = 7-1 = 6$) und Gruppe II ($\nu = 6-1 = 5$) für t die Werte 2,447 bzw. 2,571 (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %) sowie $t = 3,707$ bzw. 4,032 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %.

IV. Signifikanz der gemessenen Allopurinolwirkung

Rechengang (wie unter III.3) für jeden Vergleich speziell ausgeführt (Zahlenwerte: Plasmaharnsäurekonzentration in mg%)

1. Prüfung der Varianzgleichheit mit dem F-Test

a) Gruppe I (n = 7)

	12. Tag	15. Tag	16. Tag	29. Tag	31. Tag	33. Tag
	2,30	2,60	3,15	2,95	2,75	2,75
	2,35	2,05	2,60	1,80	2,60	2,55
	2,65	2,90	3,25	4,00	4,00	3,95
	3,30	3,15	3,45	3,55	3,80	3,80
	4,30	3,85	4,00	4,55	4,50	4,50
	4,10	3,85	4,40	4,30	4,40	4,45
	3,15	3,35	3,45	3,10	3,90	3,80
S(x)	22,15	21,75	24,30	24,25	25,95	25,80
$\bar{x} = \frac{S(x)}{n}$:	3,16	3,11	3,47	3,46	3,71	3,69

12. Tag:		15. Tag:		16. Tag:	
(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²
-0,86	0,74	-0,51	0,26	-0,32	0,10
-0,81	0,66	-1,06	1,12	-0,87	0,76
-0,51	0,26	-0,21	0,04	-0,22	0,05
0,14	0,02	0,04	0,00	-0,02	0,00
1,14	1,30	0,74	0,55	0,53	0,28
0,94	0,88	0,74	0,55	0,93	0,86
0,01	0,00	0,24	0,06	-0,02	0,00
$S(x-\bar{x})^2 = S_x$:		3,86		2,58	2,05
$\frac{S_x}{n-1} = s^2$:	0,64		0,43		0,34

29. Tag:		31. Tag:		33. Tag:	
$(x-\bar{x})$	$(x-\bar{x})^2$	$(x-\bar{x})$	$(x-\bar{x})^2$	$(x-\bar{x})$	$(x-\bar{x})^2$
-0,51	0,26	-0,96	0,92	-0,94	0,88
-1,66	2,76	-1,11	1,23	-1,14	1,30
0,54	0,29	0,29	0,08	0,26	0,07
0,09	0,01	0,09	0,01	0,11	0,01
1,09	1,19	0,79	0,62	0,81	0,66
0,84	0,71	0,69	0,48	0,76	0,58
-0,36	0,13	0,19	0,04	0,11	0,01
$S(x-\bar{x})^2 = S_x:$	5,35		3,34		3,51
$\frac{S_x}{n-1} = s^2:$	0,89		0,56		0,59

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

s_1^2 = die größere der beiden Varianzen

$$F_{12.\text{Tag}/29.\text{Tag}} = \frac{0,89}{0,64} = 1,39$$

=====

$$F_{15.\text{Tag}/31.\text{Tag}} = \frac{0,56}{0,43} = 1,30$$

=====

$$F_{16.\text{Tag}/33.\text{Tag}} = \frac{0,59}{0,34} = 1,74$$

=====

Zahl der Freiheitsgrade für beide Varianzen =
 $n-1 = 6$.

$F_{\text{Tab.}}$ für $\nu_{s_1} = 6$ und $\nu_{s_2} = 6 = 4,28$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.
 =====

Die errechneten F-Werte sind kleiner als $F_{\text{Tab.}}$. Eine Varianzenungleichheit ist nicht bewiesen. Der t-Test ist also anwendbar.

b) Gruppe II (n = 6)

12.Tag	15.Tag	16.Tag	29.Tag	31.Tag	33.Tag
3,25	3,30	3,70	3,30	2,85	2,80
3,75	3,80	4,15	3,25	3,05	3,15
4,25	4,15	4,10	3,25	3,15	3,15
2,80	4,10	3,45	2,05	2,50	2,55
4,60	4,40	4,55	3,95	4,10	4,05
<u>3,95</u>	<u>3,95</u>	<u>4,05</u>	<u>3,80</u>	<u>4,60</u>	<u>4,15</u>
S(x): 22,60	23,70	24,00	19,60	20,25	19,85
$\bar{x} = \frac{S(x)}{n} : 3,77$	3,95	4,00	3,27	3,37	3,31

12. Tag:		15. Tag:		16. Tag:	
(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²
-0,52	0,27	-0,65	0,42	-0,30	0,09
-0,02	0,00	-0,15	0,03	0,15	0,03
0,48	0,23	0,20	0,04	0,10	0,01
-0,97	0,94	0,15	0,02	-0,55	0,30
0,83	0,69	0,45	0,20	0,55	0,30
0,18	0,03	0,00	0,00	0,05	0,00
$S(x-\bar{x})^2 = S_x :$	2,16		0,70		0,72
$\frac{S_x}{n-1} = s^2 :$	0,43		0,15		0,15

29. Tag:		31. Tag:		33. Tag:	
(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$) ²
0,03	0,00	-0,52	0,27	-0,51	0,26
0,02	0,00	-0,32	0,10	-0,16	0,03
0,02	0,00	-0,22	0,05	-0,16	0,03
-1,22	1,49	-0,87	0,76	-0,76	0,58
0,68	0,46	0,73	0,53	0,74	0,55
0,53	0,28	1,23	1,51	0,84	0,71
$S(x-\bar{x})^2 = S_x :$	2,23		3,22		2,16
$\frac{S_x}{n-1} = s^2 :$	0,45		0,64		0,43

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

s_1^2 = die größere der beiden Varianzen

$$F_{12.\text{Tag}/29.\text{Tag}} = \frac{0,45}{0,43} = 1,05$$

$$F_{15.\text{Tag}/31.\text{Tag}} = \frac{0,64}{0,15} = 4,27$$

$$F_{16.\text{Tag}/33.\text{Tag}} = \frac{0,43}{0,15} = 2,87$$

Zahl der Freiheitsgrade ν für beide Varianzen =
 $n-1 = 5$.

$F_{\text{Tab.}}$ für $\nu_{s_1} = 5$ und $\nu_{s_2} = 5 = 5,05$ bei einer
 Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Die errechneten F-Werte sind kleiner als $F_{\text{Tab.}}$.
 Eine Varianzenungleichheit ist nicht bewiesen.
 Der t-Test ist also anwendbar.

c) Gruppe I (n=7): Dosierung A

Gruppe II(n=6): Dosierung B

$$\begin{array}{lll} 12.\text{Tag (I/A)} & 15.\text{Tag (I/A)} & 16.\text{Tag (I/A)} \\ s^2 = 0,64 & s^2 = 0,43 & s^2 = 0,34 \end{array}$$

$$\begin{array}{lll} 12.\text{Tag (II/B)} & 15.\text{Tag (II/B)} & 16.\text{Tag (II/B)} \\ s^2 = 0,43 & s^2 = 0,15 & s^2 = 0,15 \end{array}$$

Es wurden die s^2 -Werte aus den vorhergehenden Berechnungen übernommen.

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad s_1^2 = \text{die größere der beiden Varianzen}$$

$$F_{12.\text{Tag}_I/12.\text{Tag}_{II}} = \frac{0,64}{0,43} = 1,49$$

$$F_{15.\text{Tag}_I/15.\text{Tag}_{II}} = \frac{0,43}{0,15} = 2,87$$

$$F_{16.\text{Tag}_I / 16.\text{Tag}_{II}} = \frac{0,34}{0,15} = 2,27$$

$$\nu_{s_1} = 7-1 = 6; \quad \nu_{s_2} = 6-1 = 5$$

$$F_{\text{Tab.}} \text{ für } \nu_{s_1} = 6 \text{ und } \nu_{s_2} = 5 = 4,95$$

Alle errechneten F sind kleiner als $F_{\text{Tab.}}$. Der t-Test ist anwendbar.

d) Gruppe I (n=7): Dosierung B

Gruppe II (n=6): Dosierung A

$$\begin{array}{lll} 29.\text{Tag (I/B)} & 31.\text{Tag (I/B)} & 39.\text{Tag (I/B)} \\ s^2 = 0,89 & s^2 = 0,56 & s^2 = 0,59 \end{array}$$

$$\begin{array}{lll} 29.\text{Tag (II/A)} & 31.\text{Tag (II/A)} & 33.\text{Tag (II/A)} \\ s^2 = 0,45 & s^2 = 0,64 & s^2 = 0,43 \end{array}$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad s_1^2 = \text{die größere der beiden Varianzen}$$

$$F_{29.\text{Tag}_I / 29.\text{Tag}_{II}} = \frac{0,89}{0,45} = 1,98$$

$$(\nu_{s_1} = 6; \nu_{s_2} = 5) \quad F_{\text{Tab.}} = 4,95$$

$$F_{31.\text{Tag}_I / 31.\text{Tag}_{II}} = \frac{0,64}{0,56} = 1,14$$

$$(\nu_{s_1} = 5; \nu_{s_2} = 6) \quad F_{\text{Tab.}} = 4,39$$

$$F_{33.\text{Tag}_I / 33.\text{Tag}_{II}} = \frac{0,59}{0,43} = 1,37$$

$$(\nu_{s_1} = 6; \nu_{s_2} = 5) \quad F_{\text{Tab.}} = 4,95$$

Alle errechneten Werte von F sind kleiner als $F_{\text{Tab.}}$. Der t-Test ist anwendbar.

e) Vergleich der Meßwerte vom 25.1. (16. Versuchstag) und vom 11.2.1972 (33. Versuchstag)

x_1 : 16.Tag	x_2 : 33.Tag	$x = x_1 - \bar{x}_2$	$\Delta x - \Delta x$	$(\Delta x - \Delta x)^2$
3,15	2,75	0,40	0,61	0,3721
2,60	2,55	0,05	0,26	0,0676
3,25	3,95	-0,70	-0,49	0,2401
3,45	3,80	-0,35	-0,14	0,0196
4,00	4,50	-0,50	-0,29	0,0841
4,40	4,45	-0,05	0,16	0,0256
3,45	3,80	-0,35	-0,14	0,0196
		$S\Delta x = -1,50$	$S_x = 0,8287$	

$$\Delta \bar{x} = \frac{S\Delta x}{n} = -0,21$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{0,8287}{6}} = 0,3716$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,3716}{\sqrt{7}} = 0,1404$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{-0,21}{0,1404} = -1,4947 \quad \nu = 6$$

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu = 6$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % = 2,447.

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinoldosierungen ist nicht signifikant.

3. Prüfung der Signifikanz der Allopurinolwirkung

bei Gruppe II (n=6)-----

(Rechengang wie unter III.3.b)

a) Vergleich der Meßwerte vom 21.1. (12. Versuchstag)
und vom 7.2.1972 (29. Versuchstag)

x_1 :12.Tag	x_2 :29.Tag	$x=x_1-x_2$	$\Delta x-\Delta x$	$(\Delta x-\Delta x)^2$:
3,25	3,30	-0,05	-0,55	0,3025
3,75	3,25	0,50	0,00	0,0000
4,25	3,25	1,00	0,50	0,2500
2,80	2,05	0,75	0,25	0,0625
4,60	3,95	0,65	0,15	0,0225
3,95	3,80	0,15	-0,35	0,1225
		<u>$\Sigma \Delta x = 3,00$</u>		<u>$S_{\Delta x} = 0,7600$</u>

$$\Delta \bar{x} = \frac{\Sigma \Delta x}{n} = 0,50$$

$$s = \sqrt{\frac{S_{\Delta x}}{n-1}} = \sqrt{\frac{0,7600}{5}} = 0,3899$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,3899}{\sqrt{6}} = 0,1592$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{0,50}{0,1592} = 3,1412 \quad \nu = 6-1 = 5$$

$t_{Tab.}$ für $\nu=5$ bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit=2,571.

$t_{Tab.}$ für $\nu=5$ bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit=4,032.

$t > t_{Tab.5\%}$: Der Wirkungsunterschied ist mit einer
Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signi-
fikant.

$t < t_{Tab.1\%}$: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von
1 % ist keine Signifikanz nachweisbar.

b) Vergleich der Meßwerte vom 24.1. (15. Versuchstag) und vom 9.2.1972 (31. Versuchstag)

x_1 :15.Tag	x_2 :31.Tag	$x=x_1-x_2$:	$\Delta x-\Delta x$:	$(\Delta x-\Delta x)^2$:
3,30	2,85	0,45	-0,13	0,0169
3,80	3,05	0,75	0,17	0,0289
4,15	3,15	1,00	0,42	0,1764
4,10	2,50	1,60	1,02	1,0404
4,40	4,10	0,30	-0,28	0,0784
3,95	4,60	-0,65	-1,23	1,5129
		<u>$S\Delta x = 3,45$</u>	<u>$S_x = 2,8539$</u>	

$$\Delta \bar{x} = \frac{S\Delta x}{n} = \frac{0,58}{6} = 0,0967$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{2,8539}{5}} = 0,7555$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,7555}{\sqrt{6}} = 0,3084$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{0,58}{0,3084} = 1,8806 \quad \nu = 6-1 = 5$$

$t_{Tab.}$ für $\nu=5$ bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit = 2,571.

$t < t_{Tab.}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinoldosierungen ist nicht signifikant.

c) Vergleich der Meßwerte vom 25.1. (16. Versuchstag) und vom 11.2.1972 (33. Versuchstag)

x_1 : 16. Tag	x_2 : 33. Tag	$x = x_1 - x_2$	$\Delta x - \Delta x$	$(\Delta x - \Delta x)^2$
3,70	2,80	0,90	0,21	0,0441
4,15	3,15	1,00	0,31	0,0961
4,10	3,15	0,95	0,26	0,0676
3,45	2,55	0,90	0,21	0,0441
4,55	4,05	0,50	-0,19	0,0361
4,05	4,15	-0,10	-0,79	0,6241

$$S\Delta x = 4,15$$

$$S_x = 0,9121$$

$$\Delta \bar{x} = \frac{S\Delta x}{n} = \frac{0,69}{5} = 0,138$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{0,9121}{5}} = 0,4271$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,4271}{\sqrt{6}} = 0,1744$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{0,138}{0,1744} = 0,788$$

$$\nu = 6-1 = 5$$

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu=5$ bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit = 2,571.

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu=5$ bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit = 4,032.

$t > t_{\text{Tab.}, 5\%}$: Der Wirkungsunterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

$t < t_{\text{Tab.}, 1\%}$: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist keine Signifikanz nachweisbar.

4. Prüfung der Signifikanz zwischen Gruppe I (Dosierung A)
und Gruppe II (Dosierung B)-----

($n_I=7$; $n_{II}=6$)

(Rechengang wie unter III.3.c)

Da $S(x_I - \bar{x}_I)^2 = S_{x(\text{Gruppe I})}$ und $S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = S_{x(\text{Gruppe II})}$
können die Ergebnisse aus der Berechnung von F
(III.3.a) übernommen werden.

a) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II
vom 21.1.72 (12. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 3,86 \quad S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 2,16$$

=====

$$\bar{x}_I = 3,16$$

$$\bar{x}_{II} = 3,77$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{3,86 + 2,16}{7+6-2}} = 0,7398$$

=====

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{3,16 - 3,77}{0,7398} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = -1,4821$$

=====

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu=11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allo-
purinoldosierungen ist nicht signifikant.

b) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II
vom 24.1.1972 (15. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 2,58 \quad S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 0,70$$

=====

$$\bar{x}_I = 3,11$$

$$\bar{x}_{II} = 3,95$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{2,58 + 0,70}{7+6-2}} = 0,5461$$

=====

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{3,11 - 3,95}{0,5461} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = -2,7648$$

=====

$t_{Tab.}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t_{Tab.}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 1 % = 3,106.
=====

$t > t_{Tab. 5\%}$: Der Wirkungsunterschied ist bei einer
Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signi-
fikanter.

$t < t_{Tab. 1\%}$: Der Wirkungsunterschied ist bei einer
Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % nicht
signifikant.

c) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II
vom 25.1.1972 (16. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 2,05 \quad S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 0,72$$

=====

$$\bar{x}_I = 3,47$$

$$\bar{x}_{II} = 4,00$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{2,05 + 0,72}{7+6-2}} = 0,5018$$

=====

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{3,47 - 4,00}{0,5018} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = -1,8984$$

=====

$t_{Tab.}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t < t_{Tab.}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allo-
purinoldosierungen ist nicht signifikant.

5. Prüfung der Signifikanz zwischen Gruppe II (Dosierung A) und Gruppe I (Dosierung B) -----

$$(n_I = 7; n_{II} = 6)$$

(Rechengang wie unter III.3.c)

$$\text{Da } S(x_I - \bar{x}_I)^2 = S_X(\text{Gruppe I}) \text{ und } S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = S_X(\text{Gruppe II})$$

können die Ergebnisse aus der Berechnung von F

(III.3.a) übernommen werden.

a) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II
vom 7.2.1972 (29. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = \underline{\underline{5,35}} \qquad S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = \underline{\underline{2,23}}$$

$$\bar{x}_I = 3,46$$

$$\bar{x}_{II} = 3,27$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{5,35 + 2,23}{7 + 6 - 2}} = \underline{\underline{0,8301}}$$

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{3,46 - 3,27}{0,8301} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7 + 6}} = \underline{\underline{0,4114}}$$

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allo-
purinoldosierungen ist nicht signifikant.

b) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II
vom 9.2.1972 (31. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 3,34 \qquad S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 3,22$$

=====

$$\bar{x}_I = 3,71$$

$$\bar{x}_{II} = 3,37$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{3,34 + 3,22}{7+6-2}} = 0,7722$$

=====

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{3,71 - 3,37}{0,7722} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = 0,7914$$

=====

$t_{Tab.}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t < t_{Tab.}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allo-
purinoldosierungen ist nicht signifikant.

c) Vergleich der Meßwerte von Gruppe I und Gruppe II
vom 11.2.1972 (33. Versuchstag)

$$s(x_I - \bar{x}_I)^2 = 3,51 \quad s(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 2,16$$

=====

$$\bar{x}_I = 3,69 \quad \bar{x}_{II} = 3,31$$

$$s = \sqrt{\frac{s(x_I - \bar{x}_I)^2 + s(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{3,51 + 2,16}{7+6-2}} = 0,7179$$

=====

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{3,69 - 3,31}{0,7179} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = 0,9514$$

=====

$t_{Tab.}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t < t_{Tab.}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allo-
purinoldosierungen ist nicht signifikant.

(Rechengang und tabellarische Werte von F und t aus
FRANKE.H., 1969 (10) und CAVALLI-SFORZAL, 1969 (4))

V. Auswertung der Signifikanzberechnung

1. Innerhalb der Gruppen I und II

Der Durchschnittswert der drei Meßpaare für den Prüfquotienten t betrug in Gruppe I $-2,8482$ und in Gruppe II $2,9927$.

Der tabellarische Wert von t für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % beträgt für Gruppe I $t = 2,447$ und für Gruppe II $t = 2,571$. Da in beiden Fällen der rechnerische t -Wert größer als der tabellarische t -Wert ist, folgt daraus, daß der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinoldosierungen in beiden Gruppen (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %) signifikant ist.

Der errechnete t -Wert ist für Gruppe I negativ und für Gruppe II positiv. Da die Allopurinolgaben in beiden Gruppen genau spiegelbildlich erfolgten, bedeutet dies, daß sich beide Gruppen genau gleich verhielten.

Die herkömmliche Dosierung des Allopurinols (3×100 mg/die, über den Tag verteilt morgens, mittags und abends) ist also in beiden Gruppen wirksamer als die von uns erprobte Dosierung (1×300 mg Allopurinol/die, in drei Tabletten zu je 100 mg, morgens auf einmal).

Der Wirkungsunterschied konnte mit einer Signifikanz von 95 % nachgewiesen werden.

2. Zwischen den Gruppen I und II

Der Durchschnittswert der Meßpaare für den Prüfquotienten t betrug im Abschnitt 1 (Gruppe I: Dosierung A, Gruppe II: Dosierung B) $t = -2,0484$ und in Abschnitt 2 (Gruppe I: Dosierung B, Gruppe II: Dosierung A) $t = 0,7181$. Für beide Abschnitte zusammen betrug der absolute Wert für t im Mittel 1,3832.

Der tabellarische Wert von t für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % beträgt für $n = 11$ $t = 2,201$. Da in allen Fällen der rechnerische t -Wert kleiner ist als der tabellarische t -Wert, ist ein signifikanter Wirkungsunterschied der beiden Allopurinoldosierungen im Vergleich beider Gruppen nicht nachweisbar. Die Vorzeichen von t verhalten sich jedoch genauso wie unter III.1, da außerdem der Wirkungsunterschied innerhalb der homogenen Gruppen (bei einer geringeren Zahl von Freiheitsgraden) signifikant ist, kann man die fehlende Signifikanz im Vergleich beider Gruppen auf mangelnde Einheitlichkeit zwischen den Gruppen zurückführen.

D. DISKUSSION

I. Vorbemerkung

Die Harnsäure im Plasma liegt nach ZÖLLNER 1960 (36) hauptsächlich als Urat vor. In unserer Arbeit wird jedoch aus praktischen Gründen die Bezeichnung Harnsäure der korrekteren Bezeichnung "Plasmaurat als Harnsäure" vorgezogen.

Wir arbeiteten (wie alle anderen Gruppen aus dem Arbeitskreis Zöllner) nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN 1953 (29) in der Modifikation nach ZÖLLNER 1963 (44).

Diese enzymatische Methode ist sehr zuverlässig und liefert Meßwerte, die um etwa 1 bis 2 mg% höher liegen als bei Verwendung der Methode nach FOLIN (Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff).

Um die Genauigkeit unserer Meßmethode zu sichern, führten wir zwei Eichungen durch.

1. Genauigkeit der Meßmethode im Vergleich zu rechnerisch ermittelten Extinktionswerten bei bekannten Harnsäurekonzentrationen von 2,0 bis 6,3 mg%-----

Wir stellten Verdünnungen eines Standardserums (S e r o n o r m ^R) her. Seronorm enthält bei vor-schriftsmäßiger Zubereitung 6,3 mg% Harnsäure.

Dabei gingen wir folgendermaßen vor:

	Erwünschte Harnsäurekon- zentration in mg%	Erforderliches Seronorm in ml	Erforderliches aqua dest. in ml
(1)	6,3	3,15	0,00
(2)	5,0	2,50	0,65
(3)	4,5	2,25	0,90
(4)	4,0	2,00	1,15
(5)	3,5	1,75	1,40
(6)	3,0	1,50	1,65
(7)	2,0	1,00	2,15

Die Verdünnungen (1) bis (7) behandelten wir nun wie das Plasma unserer Probanden (vgl. B.IV.1.).

Wir verwendeten Uricase der Charge Lot A 16 A 91134031700 Y in einer Verdünnung von 1 : 100.

Wir erhielten folgende Extinktionswerte $\Delta E_{293 \text{ nm}}$:

(1) = 0,083 (0,087)	(1)' = 0,088 (0,086)
(2) = 0,065 (0,060)	(2)' = 0,054 (0,058)
(3) = 0,050 (0,045)	(3)' = 0,050 (0,051)
(4) = 0,036 (0,033)	(4)' = 0,036 (0,036)
(5) = 0,008 (0,009)	(5)' = 0,007 (0,007)
(6) = 0,005 (0,003)	(6)' = 0,001 (0,002)
(7) = - -	(7)' = - -

Die Eigenextinktion der Uricase betrug bei den Proben (1) bis (7) $U_E = 0,042$; bei den Proben (1)' bis (7)' $U_E = 0,039$.

Den Vergleich der gemessenen Extinktionswerte mit den rechnerischen Extinktionswerten zeigt Abbildung E I. Die rechnerischen Extinktionswerte wurden ermittelt nach der Formel

$$H_{sr} = \frac{(E_F + E_{Hsr}) \cdot 100}{2} \text{ mg\%}.$$

2. Geschwindigkeit des Reaktionsablaufs und Dauer der
Reaktion (Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin) unter Uricase-
einwirkung-----

Für diesen Versuch verwendeten wir eine bekannte Harn-
säurekonzentration im Plasma von 6,3 mg%.

In der Küvette mit Uricasezusatz nimmt die Harnsäure-
konzentration im Verlaufe der Reaktion bis auf Null ab.
Dabei nimmt die Extinktionsdifferenz zur Küvette ohne
Uricasezusatz ständig zu.

Die Extinktionsdifferenz lasen wir vom Uricasezusatz
an im Abstand von einer Minute am UV-Photometer ab.
Die Reaktion war abgeschlossen, wenn die Extinktions-
differenz nicht mehr zunahm.

Für $E_{293 \text{ nm}}$ ergab sich folgende Meßreihe:

t (in min.)	ΔE
0,5	0,011
1	0,037
2	0,060
3	0,073
4	0,081
5	0,086
6	0,087
7	0,088
8	0,089
9	0,090
10	0,090
11	0,089
12	0,089

Die Uricaseverdünnung betrug 1 : 100; $U_E = 0,035$.
Uricase-Charge: Lot A 16 A 91134031700 Y.

3. Schlußfolgerung

Die Uricaseeigenextinktion von 0,042, 0,039 bzw. 0,035 lag verhältnismäßig hoch. Derartig hohe Werte verringern den Meßwert der Harnsäureextinktion. Bei Probe (7) und (7)' (2,0 mg% Harnsäurekonzentration) war bereits kein Meßwert mehr ablesbar.

Da die Uricaseeigenextinktion eigentlich die Extinktion der Uricasegebrauchslösung ist, war es möglich, die Eigenextinktion durch Verdünnung zu vermindern.

Da ferner die Reaktion (Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin) nach 8 Minuten vollständig abgelaufen war, konnten wir bei einer Verdünnung der Uricase von 1 : 200 noch eine hohe Umsatzgeschwindigkeit erwarten.

Wir wiederholten Teil 1 und 2 der Eichung bei einer Uricaseverdünnung von 1 : 200.

Zu 1.

Wir erhielten folgende Extinktionswerte $\Delta E_{293 \text{ nm}}$:

(1) = 0,089 (0,090)	(1)' = 0,090 (0,090)
(2) = 0,068 (0,068)	(2)' = 0,077 (0,075)
(3) = 0,068 (0,066)	(3)' = 0,065 (0,067)
(4) = 0,053 (0,053)	(4)' = 0,055 (0,054)
(5) = 0,043 (0,044)	(5)' = 0,044 (0,045)
(6) = 0,033 (0,034)	(6)' = 0,033 (0,033)
(7) = 0,019 (0,019)	(7)' = 0,018 (0,020)

$$U_E = 0,018$$

$$U_E' = 0,016$$

Zu 2.

Für den Zeitablauf der Reaktion ergab sich:

t (in min.)	$\Delta E_{293 \text{ nm}}$	
1	0,004	
2	0,029	
3	0,052	
4	0,067	
5	0,074	
6	0,080	
7	0,083	
8	0,084	
9	0,087	
10	0,087	
11	0,088	
12	0,088	
13	0,089	
14	0,089	
15	0,089	
16	0,089	$U_E = 0,017$

Bei einer Uricaseverdünnung von 1:200 erhielten wir also auch für eine Harnsäureplasmakonzentration von 2,0 mg% und weniger brauchbare Meßwerte. Nach 13 bis spätestens 15 min. war der Umsatz der Harnsäure beendet. Ein Abstand von 20 min. zwischen Uricasezusatz und erster Messung war demnach ausreichend, um den Ablauf der Reaktion abzuwarten.

Abbildung E I zeigt die gemessenen Extinktionswerte in Abhängigkeit von der Harnsäurekonzentration im Vergleich mit den rechnerischen Extinktionswerten.

In Abbildung E II sind die Reaktionsabläufe der Reaktion (Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin) bei einer Uricaseverdünnung von 1:100 bzw. 1:200 aufgezeigt.

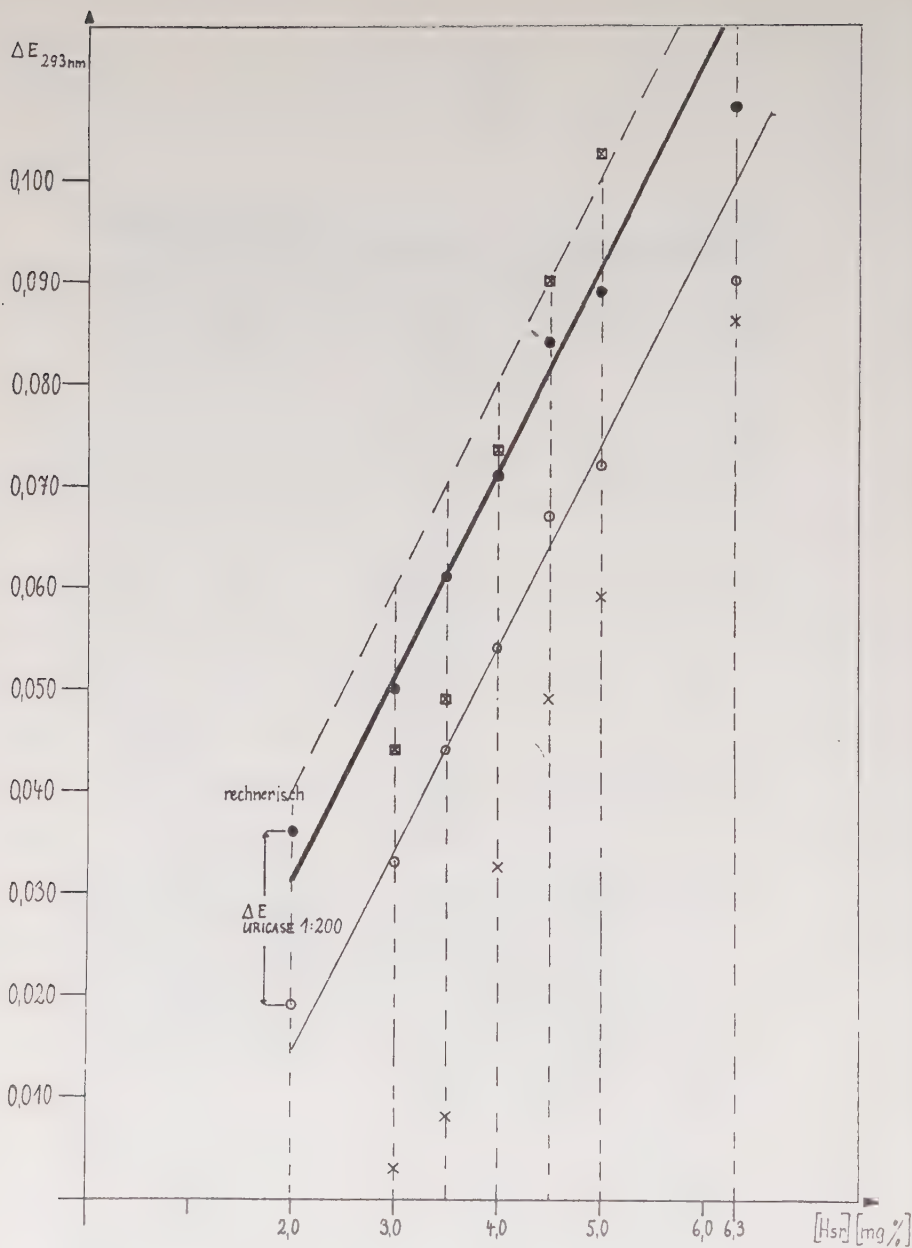
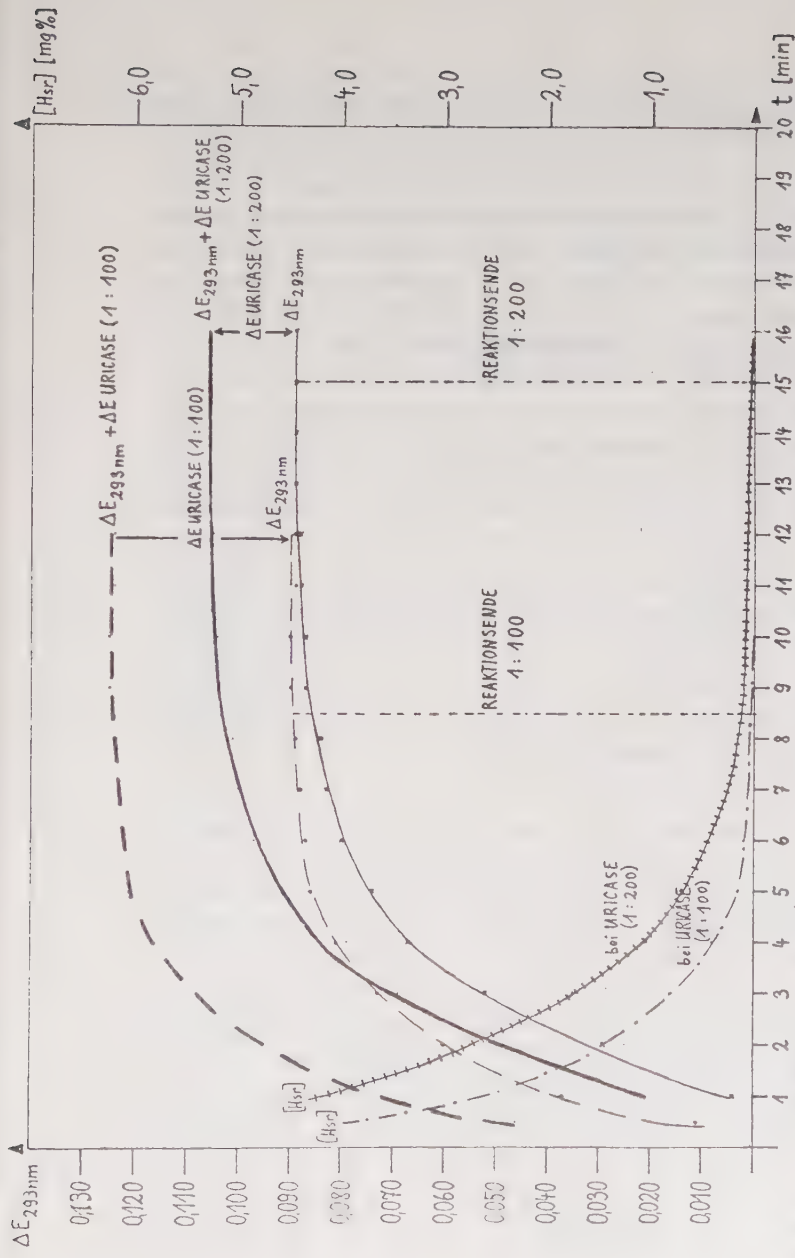


Abbildung EI Extinktionswerte bei bekannter Harnsäurekonzentration im Vergleich mit errechneten Werten ($\times = 1:100$, $\square = 1:100 + \Delta E_{URICASE} 1:200$, $\circ = 1:200$, $\bullet = 1:200 + \Delta E_{URICASE}$)



II. Vergleich der Normalwerte der Harnsäure im Plasma unserer Versuchspersonen mit den Normalwerten anderer Gruppen

In Gruppe I unseres Versuchskollektivs betrug der Mittelwert der Harnsäureplasmakonzentration unter freige-wählter Kost 4,25 mg%. In Gruppe II betrug dieser Wert 4,58 mg%. Der Mittelwert des Gesamtkollektivs betrug entsprechend 4,42 mg%. Die niedrigste Konzentration der Harnsäure im Plasma lag bei 3,35 mg%, die höchste bei 6,50 mg%. Diese 6,50 mg% waren vermutlich ernäh-rungsbedingt (der Proband trank regelmäßig Bier), da sich der Harnsäurespiegel dieser Versuchsperson unter den Versuchsbedingungen zunächst auf 4,75 mg% senkte und sich im weiteren Verlauf nicht auffällig vom Spie-gel des Gesamtkollektivs unterschied.

Die angegebenen Werte beruhen auf einer einzigen Mes-sung und können deshalb nur mit Vorbehalt mit Mittel-werten, die aus längeren Meßreihen gewonnen wurden, verglichen werden.

Nach ZÖLLNER 1963 (44) betragen die Mittelwerte des Harnsäurespiegels im Plasma in Südbayern für Männer 4,86 mg%, für Frauen 4,05 mg%.

Nach neuesten Untersuchungen von GRIEBSCH und ZÖLLNER 1973 (16) stieg die mittlere Harnsäurekonzentration für Männer um 24 % auf 6,00 mg% und für Frauen um 7,4 % auf 4,35 mg% (als Hauptursache wird eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten angesehen). Diese neuere Ar-beit gibt (unter Ausschluß von jeweils 5 % als Extrem-werte) einen Bereich für Männer von 3,85 bis 8,10 mg% und für Frauen von 2,50 bis 6,50 mg% als normal an.

Da in einem Bereich von 6,00 bis 8,00 mg%, nach SEEGMIL-LER et al. 1962 (34), sich die Werte von Gichtikern und Normalpersonen überschneiden, handelt es sich bei unse-rem Kollektiv um Normalpersonen. Die gemessenen Harnsäure-spiegel unter freigewählter Kost liegen im Normalbereich.

III. Vergleich der Mittelwerte der Plasmaharnsäurespiegel verschiedener Arbeitsgruppen mit unserem Kollektiv

Die Vergleiche beziehen sich auf Gruppen mit 4 g RNS-Belastung und überwiegend männlichen Versuchspersonen. Es liegen keine Arbeiten mit 3 g RNS-Belastung vor.

Gruppe	Plasmaharnsäurespiegel unter 4g RNS-Belastung in mg%	Basisdiät
BONNER 1962 (3)	7,50	Standarddiät
GRÖBNER 1970 (18)	6,98	Standarddiät
NUGENT 1959 (27)	7,40	Standarddiät
NUGENT 1965 (28)	7,80	Standarddiät
SEEGMILLER 1962 (34)	8,19	Standarddiät
WASLIEN 1968 (39)	7,68	Formeldiät
Mittelwerte x (1-6)	7,59	
Eigene Ergebnisse	6,54	Fertiggerichte und modifizierte Formeldiät

TABELLE XI Vergleich der Mittelwerte der Plasmaharnsäurespiegel verschiedener Arbeitsgruppen, meist männlicher Versuchspersonen, unter 4 g RNS-Belastung mit unserem Versuchskollektiv unter 3 g RNS-Belastung

IV. Vergleiche der Allopurinolwirkung auf den Plasma-
harnsäurespiegel mit anderen Gruppen

Es stehen keine ähnlichen Versuche zur Verfügung. Es liegen nur Angaben vor über die Wirkung von Allopurinol bei Patientenkollektiven mit wesentlich höheren Ausgangsspiegeln der Harnsäurekonzentration im Plasma als bei unseren Versuchspersonen und Dosierungen bis zu 800 mg Allopurinol/die in mehreren Gaben über den Tag verteilt.

Das Absinken des Harnsäurespiegels um durchschnittlich etwa 45 % entspricht unseren Ergebnissen.

V. Die Diät

Bei jeder Arbeit, zu deren Gelingen eine exakt kontrollierbare Diät notwendig ist, steht und fällt die Zuverlässigkeit des Versuchsergebnisses mit der Fähigkeit der Versuchspersonen, die Bedingungen durchzuhalten. Unser Versuch war mit 32 Tagen Dauer nicht so lang, daß eine eintönige Diät (wie sie die bisherigen Formel- oder auch Standarddiäten darstellten) nicht hätte angewandt werden können.

Wir machten allerdings die Erfahrung, daß es mit einer schmackhaften Diät leichter ist, eine größere Zahl williger Versuchspersonen (23 Freiwillige) zu bekommen.

Eine größere Personenzahl (13), in den in Tabelle XI angegebenen Arbeiten standen 4 bis 7 Personen zur Verfügung, verbessert deutlich die Aussagekraft eines Versuches.

Zum Beispiel ist $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$.

Das bedeutet bei 4 Versuchspersonen

$$s_{\bar{x}} = \frac{1}{2} s,$$

bei 7 Versuchspersonen

$$s_{\bar{x}} = \frac{1}{2,65} s,$$

bei 13 Versuchspersonen

$$s_{\bar{x}} = \frac{1}{3,60} s.$$

Das heißt, der mittlere Fehler ist bei gleichem s bei 13 Personen nur etwa halb so groß wie bei 4 Versuchspersonen.

Die Standardabweichung s

$$s = \sqrt{\frac{S}{n-1}}$$

wird mit steigender Probandenzahl kleiner. Dies bedeutet, daß sich der Vorteil der größeren Genauigkeit noch deutlicher zu Gunsten einer höheren Personenzahl verschiebt.

Der Prüfquotient

$$t = \frac{\bar{x}}{s/\sqrt{n}}$$

ist für 13 Versuchspersonen ebenfalls größer als für 7 oder 4 Personen. Das für die Signifikanz erforderliche t ist aber kleiner als für 7 oder 4 Personen. Es wird also leichter eine Signifikanz erreicht.

Bei 7 Versuchspersonen ist z.B. für eine Irrtumswahrscheinlichkeit = 1 % erforderlich, daß $t = 3,707$ ist. Bei 4 Personen muß t sogar = 5,841 sein. Für 13 Versuchspersonen ist dagegen nur $t = 3,055$ erforderlich (Zahlenwerte für t aus L. CAVALLI-SFORZA, Biometrie 1968) (4).

Bei 13 (ursprünglich 14) Versuchspersonen war es uns auch möglich, selbst nicht am Versuch teilzunehmen. Dadurch war es uns möglich, sorgfältiger und genauer zu arbeiten, da das Einhalten der Versuchsbedingungen viel Zeit und Mühe kostete und eine zusätzliche Belastung dargestellt hätte.

Unsere Probanden bestätigten uns übereinstimmend, daß sie auch einen längeren Versuch durchgestanden hätten. Sie erklärten aber, daß mit einer schlechteren Kost selbst 32 Tage kaum erträglich gewesen wären, denn ein geregelter Tagesablauf wird zur Routine, aber eine eintönige Diät führt nach kurzer Zeit zur Unlust.

Direkte Vergleiche mit anderen Arbeiten waren uns nicht möglich, da über Verträglichkeit und Schmackhaftigkeit der verwendeten Kost keine Angaben gemacht wurden.

Von früheren Arbeitsgruppen des Arbeitskreises ZÖLLNER waren uns Schwierigkeiten mit den bisher angewandten Formel- und Standarddiäten bekannt.

Die genaue Kalorienzufuhr für jede Versuchsperson regelten wir mit Hilfe unserer Formeldiät ("Müsli"), das in der Zusammensetzung bisher angewandten purin-freien Diäten weitgehend entspricht.

Durch seinen hohen Kaloriengehalt waren die zugeführten Mengen (ca. 500 g/die) verhältnismäßig klein. Auf diese Weise hatte die Formeldiät, verglichen mit der Fertigkost, den Charakter einer Zusatznahrung.

Die neuartige Hipp-Kost wirkte optisch und von den zu verzehrenden Mengen her als Hauptnahrung, obwohl ihr Kaloriengehalt nur den kleineren Teil des Bedarfes deckte. Wie abwechslungsreich das Essen war, geht aus unserem Wochenspeiseplan (Tabelle IV) hervor.

Die besonders purin-N-reichen Wild- und Geflügellebepasteten wurden nicht verwendet. Es ist aber durchaus möglich, sie in Versuchen einzusetzen, bei denen ein konstanter Kaloriengehalt Vorrang vor dem Purin-N-Gehalt hat.

Unsere Versuchsergebnisse zeigten, daß die Zusammensetzung der industriellen Fertigkost für unsere Zwecke hinreichend genau war. Die auf den Packungen angegebenen Gehaltswerte sind als verlässlich anzusehen.

Die Bestimmung des Purin-N-Gehaltes aus der Frischfleischleinwaage mit Hilfe einer Ernährungstabelle hat ihren Zweck ebenfalls erfüllt. Die von der Firma Hipp auf Anforderung bestimmten Purin-N-Gehaltswerte erreichten uns nicht mehr vor Versuchsbeginn.

Abschließend muß eingeräumt werden, daß die von uns angewandte Ernährung bisher nicht möglich war, da eine der Hipp-Diabetiker-Kost entsprechende, in ihrer Zusammensetzung so konstante Kost nicht zur Verfügung stand.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ist die senkende Wirkung auf den Plasmaharnsäurespiegel einer Allopurinoldosierung von 3 x 100 mg Allopurinol/die (über den Tag verteilt, morgens, mittags und abends) signifikant günstiger als die Wirkung einer Dosierung von 3 x 100 mg Allopurinol/die (morgens auf einmal).
2. Die senkende Wirkung von 3 x 100 mg Allopurinol/die (morgens auf einmal) auf den Plasmaharnsäurespiegel ist für die Therapie ausreichend.
3. Die bisher übliche Dosierung von 3 x 100 mg Allopurinol/die (über den Tag verteilt) könnte in der Langzeit- und Dauertherapie der Gicht und Hyperurikämie durch die einfachere Gabe von 3 x 100 mg Allopurinol/die (morgens auf einmal) ersetzt werden.
4. Die Ursache für den Wirkungsunterschied der beiden Dosierungen muß gesondert untersucht werden.
5. Die Wirkung einer einzelnen Tablette von 300 mg Allopurinol gegenüber den von uns verwendeten 3 Tabletten zu je 100 mg Allopurinol in einer Gabe muß untersucht werden.
6. Die bisher verwendeten Formel- und Standarddiäten können durch die von uns erstmals angewandte Kombination einer Fertigmahlkost mit einer Formeldiät ersetzt werden.

7. Die sehr abwechslungsreiche, unkompliziert zu handhabende Diät ermöglicht Versuche längerer Dauer mit einer größeren Zahl von Versuchspersonen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) AHRENS, jr.:
Progress and Proceeding in Nuclein acids.
Amer. J. of clin. Nutrit. 29, 336 (1951)
- (2) ALBRITTON, E. C. (Herausgeber):
Handbook of biological data: Standard values in
nutrition and metabolism.
W. B. SAUNDERS, Philadelphia (1954) S. 241.
- (3) BONNER, E.:
Harnsäureausscheidung im Sputum in Bezug auf die
Plasmakonzentration bei Gesunden unter besonderer
Berücksichtigung der Gichtkranken.
Dissertation, München 1962.
- (4) CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer
Statistik (deutsche Übersetzung, bearbeitet von
Lorenz, R.).
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1969.
- (5) DRENICK, E. J., FISLER, J. L. and DENNIN, H. F.:
The effect of allopurinol on the hyperuricemia of
fasting.
Chim. Pharm. Ther. 12. 68-72 Jan-Feb. 71
- (6) DU BOIS, D. und E.F. DU BOIS:
Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche.
Arch. intern. Med. 17, 863 (1916).
- (7) ELION, G.B., TAYLOR, T.J. and HITCHINGS, G.H.:
Bindings of substrates and inhibitors to xanthine
oxidases from different species.
6th Int. Congr. Biochem., IV-42, New York 1964.

- (8) ELION, G.B.:
Enzymatische und metabolische Studien mit Allopurinol (Übersetzung).
Symposium on Allopurinol. Ann. rheum. Dis. 1966, 25, 608.
- (9) ELION, G.B., KOVENSKY, A. and HITCHINGS, G.H.:
Metabolic Studies of Allopurinol, an Inhibitor of Xanthine Oxidase. The Wellcome Research Laboratories, Burroughs Wellcome & Co. (U.S.A.) Inc., Tuckahoe, N.Y., and METZ, E. and RUNDLES, R.W., Duke University, School of Medicine, Durham, N.C., U.S.A. 1966
- (10) FRANKE, H.:
Manuskript und Vortrag.
Thieme Verlag, 1969.
- (11) GAMP, A., KNICK, B. und SCHILLING, A.:
Behandlung der chronischen Gicht durch Hemmung der Harnsäurebildung mit Allopurinol.
Med. Klin. 61, 1791 (1966).
- (12) GEIGY, J.R. AG:
Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen.
Basel, Schweiz (1969).
- (13) GRIEBSCH, A. und ZÖLLNER, N.:
Verhalten der Harnsäurespiegel im Plasma unter dosierter Zufuhr von Nukleinsäuren.
Verhandlungen der dt. Gesellschaft für Innere Medizin, 76. Tagung, Wiesbaden 1970: 849.
- (14) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER:
Über die dosisabhängige Wirkung oral verabreichter DNA und RNA auf Harnsäurespiegel und Harnsäureausscheidung des Gesunden und des Hyperurämikers.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 351 (1970): 1305.

- (15) GRIEBSCH, A. und NIZÖLLNER:
Aktuelle Probleme der Gicht.
Medizin heute, Sonderdruck aus Heft 12/1972.
- (16) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER:
Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süddeutschland
(Vergleich mit Bestim. vor 10 Jahren).
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11. Jg. 1973 (346-356).
- (17) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER:
Effect of ribomononucleotides given orally on
uric acid production in man. Adv. Exp.Med.Biol.41:
443-9, 1974.
- (18) GRÖBNER, W.:
Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol
auf die endogene und exogene Uratquote.
European J. clin. Pharm. Vol. 3, Nr. 1 (Sept. 1970
im Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York).
- (19) GÜNTHER, R. und KNAPP, E.:
Zur Klinik und Therapie der Gicht unter besonderer
Berücksichtigung der Stoffwechselwirkungen von
Sulfinpyrazon und Allopurinol.
Wien. Klin. Wschr. 61, 45, 817-820 (1969).
- (20) GÜNTHER, R. und KNAPP, E.:
Der Einfluß von Allopurinol (Zyloric^R) auf Harn-
säure, Kreatinin, Nüchternblutzucker und Plasmalipide
bei Gichtkranken.
Wien. Klin. Wschr. 82: 78-82, 30. Jan. 1970.
- (21) HITCHINGS, G.H.:
Effects of Allopurinol in Relation to Purine Bio-
synthesis.
Session I Biochemistry and Metabolism. Ann. rheum.
Dis. (1966) 25, 601.

- (22) HONETZ, N. und KOTZAUREK, R.:
Klinische Erfahrungen mit Allopurinol (4-Hydroxy-
pyrazolo- (3, 4-d)-pyrimidin) bei Gicht und Hyper-
urikämie.
Wiener klinische Wochenschrift, Sonderdruck aus
79. Jahrg. (1967), Nr. 38, S. 695-700.
- (23) KELLEY, W.N., BEARDMORE, T.D., FOX, J.H. and MEADE, J.C.:
Effect of Allopurinol and Oxipurinol on Pyrimidin
Synthesis in Cultured Human Fibroblasts.
Biochem. Pharmacol. 20: 1471-8 Jul. 71.
- (24) KRUPP, M.A., CHATTON, M.J. et al.:
Current Diagnosis & Treatment, 1971, Lange Medical
Publications. Los Altos, California, U.S.A.
- (25) LÖFFLER, W. und KOLLER, F.:
Die Gicht. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4,
2. Teil, S. 435. Berlin-Göttingen-Heidelberg,
Springer-Verlag (1955).
- (26) MARSH, W.H., B. FINGERHUT und E. KIRSCH:
Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ. J. clin. Path. 28, 681 (1957).
- (27) NUGENT, C.A. and TYLER, F.H.:
The renal excretion of uric acid in patients with
gout and nongouty subjects.
J. clin. invest. 38, 1890 (1959).
- (28) NUGENT, C.A.:
Renal urate excretion in gout studied by feeding
ribonucleic acid.
Arthritis rheumat. 8, 671 (1965).
- (29) PRAETORIUS, E. and POULSEN, H.:
Enzymatic determination of uric acid with detailed
directions.
Scand. I. Lab. Invest. 5, 273 (1953).

- (30) RUNDLES, R.W.:
Metabolic effects of Allopurinol and Allo-Xanthine.
Ann. rheum. Dis. (1966) 25, 615.
- (31) RUNDLES, R.W., METZ, E.N. and SILBERMANN, H.R.:
Allopurinol in the treatment of gout.
Ann. Int. Med. 64, 229, 1966.
- (32) SCHILLING, F.:
Gicht-Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie.
Sonderdruck aus "Die Ärztliche Fortbildung", Band XVI
1967, Heft 1.
- (33) SEEGMILLER, J.E., GRAYZEL, A.J., LASTER, L. and
LIDDLE, L.:
Uric acid production in gout.
J. clin. Invest. 40, 1304 (1961).
- (34) SEEGMILLER, J.E., A.J. GRAYZEL, HOWELL, R.R. and
PLATO, C.:
The renal excretion of uric acid in gout.
J. clin. Invest. Vol. 41, No. 5 (1962).
- (35) SIEGENTHALER, W. (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart, Thieme-Verlag (1970), 733.
- (36) SKEGGS, L.T.:
Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ. J. clin. Path. 28, 311 (1957).
- (37) STEVENS, D.L., SKEGGS, L.T., CHASSON, A.L.,
GRADY, H.J. und STANLEY, M.A.:
Automatische Kreatininbestimmung.
J. clin. Path. 35, 83 (1961).
- (38) STROHMEYER, G.:
Zur Pathogenese der Gicht.
Der Internist 10, 284, 1969.

- (39) WASLIEN, C.J., CALLOWAY, D.H. and MARGEN, S.:
Uric acid production in men fed graded amounts of
egg protein and yeast nucleic acid.
Am. J. clin. Nutrition, Vol. 21, No. 9,
pp. 892-897 (1968)
- (40) WASLIEN, C.J., CALLOWAY, D.H., MARGEN, S. and COSTA, F.:
Uric acid levels in men fed algae and yeast as
protein sources.
In: 296-J. of food Science, Vol. 35 (1970).
- (41) ZÖLLNER, N.: (Herausgeber)
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der
Stoffwechselkrankheiten.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).
- (42) ZÖLLNER, N.:
Moderne Gichtprobleme, Ätiologie, Pathogenese,
Klinik. Ergeb. inn. Med. und Kinderheilkunde.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg,
14. Band (1960): 321.
- (43) ZÖLLNER, N.:
Gicht. Der Internist 1 (1960): 333.
- (44) ZÖLLNER, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harn-
säurebestimmung. Normalwerte in der deutschen Be-
völkerung.
Z. Klin. Chem. 1. Jahrg., Heft 6 (1963): 178.
- (45) ZÖLLNER, N.:
Physiologie und Pathophysiologie der Harnsäure.
Praxis 53, 1122 (1965 a).
- (46) ZÖLLNER, N.:
Formeldiäten bei Untersuchungen zur Purinbilanz.
Wissenschaftl. Koll. d. Med. Fak. der Univ. Mün-
chen, 131. Kolloquium, 26. Jan. 1972 in Fortschr.
Med. 90. Jahrg. (1972) Nr. 20/21.

- (47) ZÖLLNER, N. und SCHATTENKIRCHNER, M.:
Allopurinol in der Behandlung der Gicht und der
Harnsäure-Nephrolithiasis.
Dtsch. med. Wschr. 92, 654 (1967).
- (48) ZÖLLNER, N. und GRÖBNER, W.:
Prognoseverbesserung der Gicht durch geeignete
Therapie.
LVM Heft 6 (1971).
- (49) ZÖLLNER, N. und GRIEBSCH, A.:
Diet and Gout.
Adv. Exp. Med. Biol. 41: 435-42, 1974.

LEBENS LAUF

Am 24. Oktober 1946 wurde ich, Christion Fritsch, als einziges Kind des Heinrich Fritsch und seiner Ehefrau Gerta in Angermühle, Gemeinde Altenmarkt an der Alz/Kreis Traunstein, geboren.

Seit 1951 lebe ich mit meinen Eltern in Dachau. Hier besuchte ich von 1953 bis 1958 die Volksschule und ab 1958 das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Dachau, an dem ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Nach 18 Monaten Wehrdienst bei der Bundeswehr, studiere ich seit dem Sommersemester 1969 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Im Herbst 1974 habe ich die Ärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität mit Erfolg abgelegt.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. N. Zöllner gilt
mein besonderer Dank, da er mir freund-
licherweise das Thema der Arbeit über-
ließ und mir die Möglichkeit gab, meine
Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Dr. Griebisch möchte ich dafür dan-
ken, daß er mir mit seinem Rat stets zur
Seite stand.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Gröbner möchte ich für seine
freundliche Unterstützung besonders danken.

